

Departement für Pferde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst, Dipl. ECVS

Musculoskeletal Research Unit und
Center for Applied Biotechnology and Molecular Medicine (CABMM)

Leitung: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS
Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von PD Dr. med. dent. Stefan Stübinger

**Der Einfluss von unterschiedlichen Oberflächenbeschichtungen auf
das Osseointegrationsverhalten von Polyetheretherketon- (PEEK) und
karbonfaserverstärkten PEEK-Implantaten:
Eine in vivo Studie im Schafmodell**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Anika Meike Drechsler

Tierärztin
aus Überlingen (Deutschland)

genehmigt auf Antrag von

PD Dr. med. dent. Stefan Stübinger, Referent

Prof. Dr. em. Hans Geyer, Korreferent

Zürich 2015

Departement für Pferde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst, Dipl. ECVS

Musculoskeletal Research Unit und
Center for Applied Biotechnology and Molecular Medicine (CABMM)

Leitung: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS
Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
PD Dr. med. dent. Stefan Stübinger

**Der Einfluss von unterschiedlichen Oberflächenbeschichtungen
auf das Osseointegrationsverhalten von Polyetheretherketon-
(PEEK) und karbonfaserverstärkten PEEK-Implantaten:
Eine in vivo Studie im Schafmodell**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Anika Meike Drechsler

Tierärztin
aus Überlingen (Deutschland)

genehmigt auf Antrag von

PD Dr. med. dent. Stefan Stübinger, Referent

Prof. Dr. em. Hans Geyer, Korreferent

Zürich 2015

Ich danke meinen Eltern,
meiner Tante
und
meinem Bruder
für deren grenzenlose Unterstützung.

Zusammenfassung.....	1
Summary	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Osseointegration	5
1.2 Einfluss von Implantat-Makrodesign und Oberflächenmodifikation auf die Osseointegration.....	10
1.2.1 Physikalisch-chemische Verfahren.....	11
1.2.2 Oberflächenbeschichtung	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Aufbau der Studie.....	14
2.1.1 Tierversuch	14
2.1.2 Tiere	14
2.1.3 Implantate	15
2.2 Operation	17
2.2.1 Operationsvorbereitung.....	17
2.2.2 Anästhesie	17
2.3 Chirurgischer Eingriff	18
2.4 Postoperatives Management	20
2.5 Fluoreszenzmarkierung.....	21
2.6 Gewinnung und Aufbereitung der Proben.....	21
2.7 Histologie	22
2.8 Histomorphologie.....	23
2.9 Fluoreszenz	24
2.10 Pull-Out-Test	24
2.11 μ CT	25
2.12 Statistik	25

3	Resultate.....	26
3.1	Operation und postoperative Phase	26
3.2	Makroskopische und radiologische Auswertung	26
3.3	Pull-Out-Test.....	27
3.4	Mikrotomographische Auswertung (μ CT).....	28
3.5	Histologische Auswertung der Dickschnitte	29
3.5.1	Qualitative Beurteilung der Dickschnitte	29
3.5.1	Beurteilung des BIC	31
3.5.2	Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte	32
3.5.3	Auswertung der Fluoreszenzschnitte	37
4	Diskussion	39
4.1	Tiermodell	39
4.2	Resultate.....	43
4.3	Schlussfolgerung	50
	Literaturverzeichnis	51
5	Abkürzungsverzeichnis.....	57
6	Anhang.....	58
6.1	Implantationsschema	58
6.1.1	Pull Out Rohdaten.....	59
6.1.2	BIC Rohdaten	61
6.1.3	Histomorphometrie Rohdaten	62
6.2	Abbildungen und Grafiken.....	65
	Danksagung	
	Lebenslauf	

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie im Schafbecken war es, den Einfluss von verschiedenen Titan- und Hydroxyapatit-Oberflächenbeschichtungen auf den Hochleistungskunststoff PEEK (Polyetheretherketon) im Bezug auf die nachfolgenden osseointegrativen Eigenschaften histologisch und biomechanisch zu analysieren. Insgesamt wurden 4 verschiedene Oberflächenmodifikationen einerseits auf PEEK Implantaten und andererseits auf Karbonfaser-verstärkten CF-PEEK Implantaten untersucht.

Es wurden n=9 Implantate auf jeder Seite der Beckenschaufel bei n=6 Tieren gesetzt (n=108). Die Probengewinnung erfolgte nach zwei und zwölf Wochen. Pro Tier wurden n=12 Implantate biomechanisch mittels Pull Out Test und n=6 Implantate pro Tier wurden histologisch untersucht. Dabei wurden der Knochen-Implantat-Kontakt sowie die Knochenneubildung mittels Histomorphometrie gemessen.

Im Pull-out Test kam es im Verlauf von zwei nach zwölf Wochen zu einem signifikanten Anstieg ($p=0.001$) der Werte von den Implantaten mit Titan- und Hydroxyapatit-Oberflächenbeschichtungen. Bei den beiden Referenzgruppen waren keine signifikanten Anstiege festzustellen.

Alle Implantate mit Oberflächenbeschichtung zeigten erhöhte BIC Werte. Das Implantat mit Hydroxyapatit-Oberflächenbeschichtung zeigte die höchsten Werte.

In dieser Studie konnte bewiesen werden, dass PEEK/CRF-PEEK Implantate mit Titan- und Hydroxyapatit-Oberflächenbeschichtungen zu einer gesteigerten Osseointegration im spongiösen Knochen führen.

Summary

The purpose of the present study was to evaluate the effect of different titanium and hydroxyapatite coatings on bone formation of conventional PEEK and carbon fiber reinforced PEEK (CFR-PEEK) implants after 2 and 12 weeks.

A pelvic sheep model was used for the experiments. PEEK and CFR-PEEK core implants were used in this study and were coated by means of plasma spraying. Altogether n=6 different implant coatings were tested: uncoated PEEK, uncoated CFR-PEEK, low-roughness titanium-coated PEEK, medium-roughness titanium-coated CFR-PEEK, high-roughness titanium-coated CFR-PEEK and titanium and hydroxyapatite-coated CFR-PEEK. Per each surface group n=3 implants were examined histologically (BIC: bone-to-implant-contact) and n=6 implants were tested by a pull out test. Biomechanically, surface coating of PEEK and CFR PEEK revealed a statistically significant ($p<0.001$) improvement of osseointegration in comparison to uncoated implants. The evaluation of the BIC showed an increase of new bone formation from 2 to 12 weeks. Overall, the titanium and hydroxyapatite coating disclosed the most favorable results after 2 and 12 weeks.

In comparison to uncoated PEEK, surface coated PEEK as well as CFR PEEK revealed highly favorable biomechanical and biological characteristics.

1 Einleitung

Der teilkristalline thermoplastische Hochleistungskunststoff PEEK (Polyetheretherketon) gehört zu der Stoffgruppe der Polyaryletherketone und ist ein aromatisches Polymer, bei dem die Aromaten alternierend durch zwei Ethergruppen und einer Ketongruppe miteinander verbunden sind¹. PEEK zeichnet sich durch seine sehr guten mechanischen Eigenschaften aus, die bei einer Dauergebrauchstemperatur von über 250 °C und selbst unter thermischen Extrembedingungen (Schmelzpunkt 335 °C) standhalten². Weitere charakteristische Merkmale sind die ausgezeichnete Strahlen- und Chemikalienresistenz, die sich auf fast alle organischen und anorganischen Chemikalien bezieht. Ausnahmen stellen lediglich UV-Strahlung und konzentrierte Salpetersäure dar²⁻⁴.

Insgesamt machen diese Materialeigenschaften PEEK zu einem fast universell einsetzbaren Konstruktionswerkstoff für thermisch/mechanisch stark belastete Teile. Anfangs primär in der Luft- und Raumfahrt-Industrie sowie Automobilindustrie verwendet, wurde PEEK zunehmend auch in der Medizintechnik als biokompatibles und sterilisierbares Biomaterial eingesetzt⁵. Durch das ausgezeichnete Gleitreibverhalten und die Gewichtsersparnis wurde PEEK auch zum Material der Wahl in der Endoprothetik, bei der sowohl lasttragende als auch tribologisch beanspruchte Komponenten zum Einsatz kommen¹.

PEEK wurde z.B. in der Wirbelsäulenchirurgie zunächst als sogenannter Wirbelkäfig (Stützkorb in der Fachsprache oft auch als Cage bezeichnet) zum Einbau zwischen zwei Wirbeln der Wirbelsäule verwendet^{1,6,7}. Entscheidender Vorteil gegenüber konventionellen Werkstoffen wie z.B. Titan ist in diesem Fall insbesondere die hohe Röntgentransparenz, die eine störende Streustrahlung ausschließt⁸. Dadurch lässt sich der Heilungsprozess und das Knochenwachstum mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie verfolgen und kontrollieren^{1,7}.

Heutzutage wird PEEK in erster Linie in der orthopädischen Chirurgie als Ersatzmaterial bei Bandscheiben⁹ und Kniescheiben^{10,11} verwendet. Der Elastizitätsmodul (E-Modul) von PEEK, das mit 8.3 GPa im Bereich des menschlichen kortikalen Knochens (17.7 GPa) liegt¹², begünstigt dabei eine Reduktion des so genannten Stress-Shielding-Effekts¹³. Im Gegensatz zu PEEK besitzen Metalle bzw. Metalllegierungen wie z.B. Titan (116 GPa) oder Cobalt-Chrom (210 GPa)¹² in der Regel deutlich höhere E-Module. Diese liegen deutlich über den Werten der kortikalen und spongiösen Knochenanteile, so dass das Implantat einen Großteil der mechanischen Belastung aufnehmen muss, und damit den Knochen entlastet. Durch die fehlende mechanische Beanspruchung des Knochens kann es in der Folge zu einer Verzögerung der Heilung oder im Extremfall sogar zu einer Knocheninaktivitätsatrophie kommen¹³. Dieser Prozess kann durch den Einsatz von PEEK deutlich reduziert bzw. vermieden werden, wodurch der Hochleistungskunststoff eine vielversprechende Alternative zu den metallischen Implantatmaterialien darstellt^{1,7}. Dies führt soweit, dass PEEK in der Zwischenzeit auch für die dentale Anwendung wie z.B. Gerüstkonstruktionen für prothetische Restaurationen oder auch künstliche Zahnwurzeln getestet wird¹⁴⁻¹⁶. Nachdem in der Mundhöhle aber hohe biomechanische Kaubelastungen auftreten, wird PEEK in vielen Fällen zunehmend mit entsprechenden Additiven wie Glas- oder Karbonfasern verstärkt. Der daraus entstehende Faserverbundwerkstoff, welcher durch z.B. Einbettung von Karbonfasern (Karbonfaserverstärkten PEEK=CRF-PEEK) in einer Matrix aus PEEK entsteht, besitzt physikalische Eigenschaften, die denen der alleinigen Matrixsubstanz weit überlegen sind^{17,18}. Damit lassen sich häufige Komplikationen aus der Gelenkendoprothetik, wie Materialversagen oder die partikelassoziierte aseptische Prothesenlockerung, in vielen Fällen erfolgreich reduzieren¹⁶. Zudem ist CRF-PEEK ebenso wie PEEK biokompatibel und es gibt bis dato keinerlei Hinweise auf Toxizität oder Mutagenität¹.

Trotz der vielfältigen materialtechnischen Vorteile von PEEK und faserverstärktem PEEK stellt die prinzipielle Möglichkeit einer bindegewebigen Einheilung in den Knochen immer noch ein bekanntes Risiko in der Literatur dar^{3,4}. In Analogie zu Titan kommt es dabei zu einer faserigen Enkapsulierung des Werkstoffes mit vermindertem Halt des Implantates^{19,20}. Der notwendige, stabile Verbund zwischen Implantat und Knochen findet nicht statt. Jedoch stellt gerade ein enganliegender und bindegewebsfreier Knochen-Implantat-Kontakt die Grundlage für die Osseointegration dar, die letztendlich den Langzeiterfolg eines Implantates gewährleistet²¹.

1.1 Osseointegration

Der Begriff Osseointegration geht auf die Untersuchungen von Per-Ingvar Brånemark zurück^{22,23}. Basierend auf Brånemarks Versuchen in der Kaninchentibia, definiert die Osseointegration einen direkten funktionellen und strukturellen Verbund zwischen dem vitalen und organisierten Knochengewebe und der Oberfläche eines Knochenimplantats unter lichtmikroskopischer Betrachtung. Alternativ wird in diesem Zusammenhang auch der Begriff der „funktionellen Ankylose“ genannt, der das Phänomen des Implantat-Knochen-Verbundes vor allem unter der Bedeutung der mechanischen Verankerung und Stabilität zu beschreiben versucht²³. Nachdem die sog. Primärstabilität, also der initiale Halt eines Implantats beim Setzen, zwar von entscheidender Bedeutung für den nachfolgenden Erfolg eines enossalen Implantats ist, jedoch im weiteren Verlauf insbesondere die biomechanischen Kaukräfte des Patienten einen großen Einfluss auf das Implantatverhalten ausüben, versucht man den Begriff der Osseointegration heutzutage mehr unter einem funktionell-belastenden Aspekt zu charakterisieren²³⁻²⁵. Zarb und Albrektsson^{26,27} definieren die Osseointegration daher als eine klinisch asymptotische, stabile, knöcherne Fixation eines

alloplastischen Material, die unter funktioneller Belastung standhält. Die Relevanz und Nachhaltigkeit der funktionellen Belastung wird insbesondere durch den zunehmenden Wunsch sowohl von Seiten des Patienten, als auch des Arztes, nach einer Sofortimplantation nach Zahnextraktion mit anschließender Sofortbelastung der Implantatrekonstruktion beeinflusst¹⁹. Durch die umgehende kaufunktionelle Krafteinwirkung auf das Implantat nach der Insertion wird die strukturelle Verbindung zwischen Implantat und Knochen unter wechselseitiger dynamischer Beanspruchung zunehmend wichtiger. Mit Hilfe entsprechender Tierexperimente versuchen Forschungsgruppen aus diesem Grund den Prozess und die Einflussfaktoren auf die Osseointegration zu analysieren. Ziel ist es, das Einheilverhalten von Implantaten zu optimieren und damit die Nachhaltigkeit der Therapie zu gewährleisten^{25,28}.

Prinzipiell kann man die Osseointegration mit dem Ablauf einer normalen Frakturheilung²⁴ vergleichen, mit dem Unterschied, dass hier nicht Knochen mit Knochen zusammen wächst, sondern der Knochen an ein körperfremdes Biomaterial heranwächst²⁹.

Die drei Phasen der Osseointegration werden nach Robert K. Schenk & Daniel Buser²⁴ folgendermassen eingeteilt:

Bildung von Geflechtknochen

Adaption der Knochenmasse an die biomechanische Belastung

Adaption der Trabekel an die biomechanische Belastung

1. Bildung von Geflechtknochen

Dieser eher primitive Knochentyp besteht aus Knochenbälkchen sowie aus einem unstrukturierten Netzwerk ungeordneter Bündel einzelner Kollagenfasern in der Knochenmatrix. Die außergewöhnlich schnelle Wachstumsrate ermöglicht dem Knochen innerhalb weniger Tage einen Spalt von einem Millimeter zu überbrücken. Geflechtknochen wird als primäres

Hartgewebe bei der desmalen und enchondralen Ossifikation gebildet³⁰. Nach Frakturen entsteht er in der primären Wundheilungsphase. Dieses Wachstum beginnt am intakten Knochen und wächst zum Implantat hin. Der Mineralisierungsgrad des Knochens ist in dieser Phase noch gering, zeigt jedoch eine starke Durchblutung. Die physiologische Zusammensetzung und der mikroarchitektonische Aufbau verleihen dem Knochen eine vorteilhafte Zugfestigkeit und Biegeelastizität.

2. Adaption der Knochenmasse an die biomechanische Belastung

Nach ca. zwei Monaten ändert sich die mikroskopische Struktur des Knochens entweder zu lamellärem Knochen oder dem weniger bekannten parallelfaserigen Knochen.

Lamellenknochen findet man primär im Kortex mit geringen Unterschieden im Aufbau. Im Allgemeinen besteht der Lamellenknochen aus Osteonen. Das sind röhrenförmige Systeme, deren äußerste Schicht aus Speziallamellen besteht und durch starke Mineralisierung besonders hart sind^{24,31}.

Parallelfaseriger Knochen ist ein Zwischenstadium von Geflechtknochen und lamellärem Knochen. Die Fasern verlaufen parallel zur Oberfläche, aber ohne spezielle Ausrichtung. Außerdem besitzt dieser Knochen ein drei- bis fünfmal schnelleres Wachstumspotential als Lamellenknochen. Er ist nicht fähig ein eigenes Netz zu generieren wie es der Geflechtknochen kann, aber er eignet sich an einem solchen entlang zu wachsen und die Belastungsfähigkeit des Knochens so zu erhöhen. Die Belastungsfähigkeit wird durch die vermehrte Einlagerung von Knochenmatrix an Stellen mit kontinuierlich höheren Belastungen gefördert³².

3. Adaption der Trabekel an die biomechanische Belastung

Das letzte Stadium der Osseointegration wird als Remodelling bezeichnet. Dabei wird bereits reifer und ausgebildeter Knochen entsprechend der jeweiligen Belastungssituation funktionell umgebaut und angepasst. Dies beginnt nach etwa drei Monaten. Der Prozess beginnt mit einer sehr aktiven, mehrwöchigen Umbauphase, schwächt sich dann im weiteren Verlauf kontinuierlich ab und bleibt letztendlich jedoch ein ganzes Leben aktiv^{24,33}.

Die Adaption des Knochens an die vorherrschende Belastung wurde von C.H Turner et al.³⁴ untersucht. Die Autoren konnten zeigen, dass Knochen stärker auf dynamische als auf statische Kräfte reagiert, um einen Umbauprozess zu starten. Zudem konnten die Autoren nachweisen, dass erstens Knochen nur einer kurzen Belastungszeit ausgesetzt sein muss, um einen Umbauprozess zu beginnen und zweitens lange Belastungszeiten ein Abflachen der Knochenreaktion zur Folge haben.

Der eigentliche Umbau, das Remodelling, geschieht auch unter normalen Belastungssituationen. Der Umbau findet in umschriebenen Zonen statt, die nach Frost³⁵ auch multizelluläre Einheiten³⁶ genannt werden. Diese bestehen aus Osteoklasten, Gefäßen, Osteoprogenitorzellen und Osteoblasten. Das Remodelling beginnt mit der Resorption von altem Knochengewebe durch die Osteoklasten²⁰ wodurch ein zylindrischer Kanal in der Größe eines Osteons geschaffen wird (cutting cone). Im Anschluss an die Osteoklasten sprießen Gefäße und Osteoprogenitorzellen ein. Osteoprogenitorzellen sind die Vorläuferzellen von Osteoblasten, welche sich dann vor Ort differenzieren³¹, konzentrisch Knochenmatrix absondern und somit ein neues Osteon bilden²⁴. Durch diese Umbaumaßnahmen richtet sich der Knochen nach den neuen Belastungsverhältnissen aus.

Nachdem die individuelle Beschaffenheit des Knochens bzw. sein morphologischer Aufbau ein wichtiger Faktor, nicht nur für die Primärstabilität von Zahnimplantaten, sondern auch für die Osseointegration ist, wurde

basierend auf der makroarchitektonischen Beschaffenheit des Knochens ein differenzierendes Einteilungsschema entworfen³⁰.

Einteilungskriterium ist das Verhältnis von kortikalem zu spongiösem Knochen. Die Klassifizierung erfolgt von eins bis vier, wobei Grad 1 eine Knochenqualität mit hohem kortikalem Anteil und wenig spongiösem Anteil darstellt und Grad 4 einen Knochentyp mit sehr hohem Anteil an Spongiosa und wenig Kortex charakterisiert³⁰.

Im menschlichen Kiefer weist die Mandibula einen höheren Anteil von kortikalen Knochenstrukturen und die Maxilla einen höheren Prozentsatz von spongiösen Anteilen auf.

Diese Einteilung der Knochenqualitäten wird vom Chirurgen genutzt, um die Primärstabilität und den nachfolgenden Osseointegrationsprozess des Implantates einschätzen zu können und letztendlich somit ein passendes OP-Protokoll zu wählen^{19,24,37}.

Aus biologischer Sicht bietet der spongiöse Knochen ein größeres Potential um den Osseointegrationsprozess zu fördern. Durch die höhere Durchblutung und Nährstoffversorgung können sich die positiven Eigenschaften einer aktiven Oberflächenstruktur schneller und nachhaltiger entfalten³⁰.

Die Problematik des spongiösen Knochens besteht jedoch darin, dass die primäre Stabilität weniger gegeben ist, da weniger Kortex und mehr spongiöser Knochen vorhanden sind. Die Primärstabilität ist jedoch wichtig, denn sie ist der Faktor der dem Implantat direkt nach Insertion die nötige Stabilität gibt, damit es zu keinen Mikrobewegungen kommt. Von Mikrobewegungen spricht man, wenn es zu minimalen Ablenkungen von mehr als 50-150µm kommt^{19,25}.

Die Primärstabilität kann während der Operation durch Messung der Eindrehkraft des Implantates (torque in) bestimmt werden²⁵. Um so höher die Eindrehkraft beim Einsetzen des Implantates ist, um so besser sind die Einheil-Chancen für das Implantat. Entsprechend der Studien von Degidi et al und

Piattelli et al. 2005²⁵ erzielen Implantate, die mit einer Eindrehkraft von höher als 40 Ncm gesetzt wurden eine 100% Erfolgsrate^{24,28,38}.

Um im Gegenzug den Langzeiterfolg der Osseointegration zu messen bzw. nachzuweisen, kann man den sog. Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) unter dem Lichtmikroskop messen^{26,39}. Bei einem mittleren Knochen-Implantat-Kontakt von 60-70% spricht man laut Albrektsson von einem osseointegrierten Implantat³³. Diese prozentualen Angaben müssen jedoch entsprechend der jeweiligen Kiefersituation, also Maxilla oder Mandibula, berücksichtigt und beurteilt werden. So sind die Werte beim Menschen in der Maxilla um die 50% und mehr, während in der Mandibula Werte von grösser als 75% erreicht werden können²⁶.

Einfluss von Implantat-Makrodesign und Oberflächenmodifikation auf die Osseointegration

Der Osseintegrationsprozess eines Implantates kann sowohl durch das Makro- als auch das Mikrodesign beeinflusst werden.

Als Makrodesign bezeichnet man die äussere Formgebung eines Implantates, die vor allem durch die Gewindeanzahl und -steigung sowie das Design beeinflusst wird. Heutzutage ist das am häufigsten verwendete Design die Schraubenform^{40,41}. Diese bietet eine große Anlagefläche für neuen Knochen und eine gute mechanische Stabilität. Mikrodesign ist die Aufbereitung der Oberfläche des Implantats, welche durch unterschiedlichste Techniken bearbeitet werden kann. Diese soll die Anlagerung von neuem Knochen an die Implantatoberfläche fördern. Dafür gibt es verschiedene physikalisch-chemische und biologische Ansätze. Bei einer physikalisch-chemischen Oberflächenmodifikation wird die Oberflächenmorphologie bzw. Rauigkeit mittels verschiedener Verfahren mikrostrukturell verändert. Bei einer biologischen Behandlung werden unterschiedliche das Knochenwachstum-

fördernde Substanzen auf die Oberfläche aufgebracht um den nachfolgenden Osseointegrationsprozess zu fördern.

Physikalisch-chemische Verfahren

Fräsen:

Als Goldstandard wurden lange maschinell bearbeitete Titaniumimplantate verwendet^{42,43}. Diese haben je nach Fräsung eine Oberflächenrauigkeit (Ra) von 0.4-0.8 μm ⁴⁴. Dieser Implantattyp wird wegen seiner langjährigen Verwendung und der damit verbundenen gut gesicherten Datenlage häufig als Referenz in Studien verwendet^{13,22,45}.

TPS (Titaniumplasmaspraying):

Bei diesem Verfahren werden raue Oberflächen ($>2\mu\text{m}$) erzeugt, indem geschmolzenes Titanpulver auf das Titanimplantat aufgetragen wird⁴³.

Die Oberfläche des Implantates ist danach bis zu sechs mal grösser und soll eine bessere Knochenablagerung und somit eine Einheilung besonders in Knochen mit niedriger Dichte ermöglichen⁴⁴.

Sandstrahlen:

Hier wird die Oberfläche durch Bestrahlen mit Keramikteilchen angeraut. Die Rauigkeit variiert je nach verwendeten Material von $\text{Ra}=0,6\text{-}2,1\mu\text{m}$ ⁴⁶. Gewöhnlich wird dafür Aluminiumoxid oder Titaniumoxid verwendet, deren Partikelgrösse von 150-350 μm reicht⁴². Sandgestrahlte Oberflächen bieten eine bessere Haftmöglichkeit für Osteoblasten und eine weniger gute für Fibroblasten. Nachteilig an diesem Verfahren ist, dass Partikelteilchen auf dem Implantat zurückbleiben können, welche die Knochenneubildung stören können^{43,44}.

Säureätzen:

Dabei werden die Titanimplantate mit Hilfe von starken Säuren angeätzt. Die dabei entstehenden Unebenheiten auf der Oberfläche haben eine Rauigkeit von ca. 0.5-2 μm ⁴³. Der Vorteil ist hier, dass Partikel, die durch das Fräsen entstanden

sind durch die Säuren gelöst werden und das Implantat somit nicht nur rauer wird, sondern auch sauberer^{36,44}.

Anodisation:

Durch Anlegen einer Spannung in einem starken Säurebad (z.B. Schwefelsäure) wird die Oxidschicht vergrößert in dem sich gelöste Teilchen an der Implantatoberfläche anlagern. Es können Rauigkeiten von bis zu 0.1µm erreicht werden⁴². Durch die erhöhte Rauigkeit hat das Implantat eine bessere Verankerung im Knochen und die Zellanlagerung wird gefördert⁴³.

Oberflächenbeschichtung

Hydroxyapatit (HA):

Dies ist die kommerziell am häufigsten genutzte Beschichtung⁴⁴. Dies liegt daran, dass Kalzium und Phosphat als Bestandteile der Beschichtung auch knocheneigene Bestandteile sind und somit eine gute Verträglichkeit im Körper aufweisen^{2,47}.

Das Hydroxyapatit wird durch Plasmasprayen aufgetragen und erzeugt eine hohe Rauigkeit⁴³. Eine neuere Methode ist das Auftragen von HA durch Anlegen einer Platin-Anode und Titanium-Kathode. Dies hat den Vorteil, dass die Dicke der Beschichtung genau kontrolliert werden kann².

Bioaktive Substanzen:

Um das Knochenwachstum anzuregen, können die Implantate und deren Beschichtungen mit bioaktiven Stoffen angereichert werden⁴⁸. Eine Möglichkeit sind spezifische Wachstumsfaktoren für den Knochen. Darunter befindet sich zum Beispiel die große Gruppe der bone morphogenetic proteins (BMP`s), welche eine wichtige Rolle im Knochenwachstum spielen^{49,50}. Die technische Schwierigkeit besteht momentan darin die bioaktiven Substanzen so an das Implantat zu binden, dass sie langsam an das Gewebe abgegeben werden.

Ein Nachteil könnte allerdings sein, dass die bioaktiven Stoffe auch noch nach der Heilungsphase wirken und es somit zu einer Überproduktion kommt^{43,51}.

1.4. Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie im Schafbecken war es, den Einfluss von verschiedenen Titan- und Hydroxyapatit-Oberflächenbeschichtungen auf den Hochleistungskunststoff PEEK im Bezug auf die nachfolgenden osseointegrativen Eigenschaften histologisch und biomechanisch zu analysieren. Es wurden insgesamt 4 verschiedene Oberflächenmodifikationen einerseits auf konventionellen PEEK Implantaten, andererseits auf Karbonfaser-verstärkten CRF-PEEK Implantaten untersucht. Die H_1 -Hypothese war dabei die Annahme, dass beschichtete PEEK bzw. CRF-PEEK Implantate ein günstigeres Einheilverhalten im Knochen zeigen als unbeschichtete Referenzimplantate. Die H_0 -Hypothese war, dass die unterschiedlichen Beschichtungen keinen Unterschied hinsichtlich der Osseointegration untereinander erkennen lassen.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie

Für diese Studie wurden sechs adulte, weibliche Schafe in zwei Gruppen (Gruppe A und B) zu je drei Tieren eingeteilt. Als experimentelles Design wurde ein standardisiertes experimentelles Tiermodell im Schafsbecken verwendet³⁹. Jedem Schaf wurden dafür insgesamt n=18 Implantate in den cranialen Bereich des Beckens eingesetzt, wobei je n=9 Implantate in das rechte bzw. linke Os Ilium implantiert wurden.

Für die Gruppe A wurde ein Untersuchungszeitraum von zwei Wochen und für die Gruppe B von zwölf Wochen nach der Operation festgesetzt.

2.1.1 Tierversuch

Der Tierversuch wurde durch das kantonale Veterinäramt Zürich mit der Tierversuchsbewilligungsnummer 160/2012 (nach Art.13a Eidg. Tierschutzgesetz, TSchG; und Art.60 bis 62 Eidg. Tierschutzverordnung TschV) genehmigt.

2.1.2 Tiere

Bei den Schafen handelte es sich um Tiere der Rassen Weißes Alpenschaf und Schwarzköpfiges Bergschaf mit einem Alter von ca. 3 Jahren. Das Durchschnittsgewicht der Schafe belief sich auf 74,16 kg (69-80kg).

Alle Tiere wurden einer Ankaufsuntersuchung unterzogen, bei der sie auf Klauen-, und Eutergesundheit untersucht wurden. Um virologische Erkrankungen ausschließen zu können, nahm man eine Blutprobe mittels Vacutainer-System (Bellivier Industrial Estate, Plymouth). Die Blutprobe wurde dann im virologischen Institut des Tierspitals Bern auf Maedi-Visna Antikörper

untersucht und ausschliesslich Tiere mit negativem Ergebnis wurden in die Versuchstierherde aufgenommen.

Alle Tiere wurden mit Ovilis® Heptavac P ad us. vet. (2ml/Tier s.c., Veterinaria AG Zürich, Schweiz) gegen Pasteurellen und Clostridien geimpft. Zur Bekämpfung von Endo- und Ektoparasiten bekamen die Tiere Doramectin (0,2 mg/7kg s.c., Dectomax®, Pfizer AG, Zürich).

Sobald die Tiere als gesund anerkannt waren, zog man ihnen eine bestandseigene Ohrmarke ein und sie konnten in die Versuchstierherde aufgenommen werden.

Die Herde hatte täglichen Weidegang und in sechswöchigen Intervallen wurden die Klauen gepflegt. Jeweils im Frühjahr und im Herbst wurden die Tiere von einem professionellen Schafscherer geschoren.

2.1.3 Implantate

Die Testimplantate wurden von der Firma Eurocoating Spa (Pergine Valsugana, Trento, Italien) zur Verfügung gestellt. Hierbei handelte es sich um Implantate, die aus dem Hochleistungskunststoff Polyetheretherketon (PEEK) hergestellt wurden. Sie wiesen ein zylindrisches Makrodesign auf und hatten eine Insertionslänge von 10mm im Knochen. Durch die unterschiedlichen Oberflächenbeschaffenheiten ergab sich ein jeweiliger finaler Durchmesser von 4.85 mm und 5 mm (Tab. 1). Der herausstehende (supracrestale) Anteil des Implantats betrug weitere 10 mm und war mit einem Gewinde versehen, um für den späteren geplanten biomechanischen Test eine stabile Verbindung zwischen Implantat und der Pull-out Maschine zu gewährleisten. Während der Einheilphase wurde das Gewinde durch eine aufschraubbare Kunststoffabdeckkappe geschützt.

Insgesamt wurden sechs verschiedene Modifikationen der Implantate im Bezug auf das PEEK Basismaterial und die Oberflächenbeschichtung analysiert. Als

Implantatwerkstoff wurde entweder kommerziell erhältliches PEEK oder mit Karbonfasern verstärktes PEEK (CRF-PEEK) verwendet. Jeder dieser beiden Grundwerkstoffe wurde einerseits mit reinem Titanium, andererseits mit einer Kombination aus Titanium und Hydroxyapatit beschichtet. Dadurch ergaben sich sowohl für das PEEK, als auch für das Karbonfaser-verstärkte PEEK unterschiedliche Oberflächenbeschichtungen. Als jeweilige Kontrollgruppen fungierten die beiden unbeschichteten und unbehandelten Grundwerkstoffe. Zusammenfassend konnten mit dieser Aufteilung total sechs verschiedene Implantatgruppen untersucht werden (s. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**)

Für beide Untersuchungszeitpunkte (zwei und zwölf Wochen) wurden pro Testgruppe je sechs Implantate für biomechanische Pull-Out-Tests, und je drei Implantate für histologische Analysen eingesetzt.

Insgesamt wurden also 72 Implantate biomechanischen Pull-Out-Tests und 36 histologischen Untersuchungen unterzogen.

Tabelle 1: Beschichtungsverteilung der Implantate in Gruppen (siehe auch Abb. 2-7)

Implantat	Material	Coating
Referenz 1 (Ref 1)	PEEK	unbeschichtet
Referenz 2 (Ref 2)	Karbonfaser-verstärktes PEEK	unbeschichtet
Coating A	PEEK	Titan (niedrige Rauigkeit)
Coating B	Karbonfaser-verstärktes PEEK	Titan (mittlere Rauigkeit)
Coating C	Karbonfaser-verstärktes PEEK	Titan (hohe rauigkeit)
Coating D	Karbonfaser-verstärktes PEEK	Titan und Hydroxyapatit

2.2 Operation

2.2.1 Operationsvorbereitung

Zwei Wochen vor dem geplanten chirurgischen Eingriff wurden die ausgewählten Tiere zur Eingewöhnung ans Tierspital Zürich geliefert und als Gruppe in einer großen Box untergebracht. Sie wurden fortan täglich durch den diensthabenden Tierarzt kontrolliert. 48 Stunden vor der OP wurde ein routinemäßiges Blutbild erstellt und 24 Stunden vor dem Eingriff entzog man den Tieren dann das Futter. Der Zugang zum Wasser war weiterhin gewährleistet.

2.2.2 Anästhesie

Die Tiere wurden vor der Prämedikation einer präanästhetischen Untersuchung unterzogen und nur Tiere, die für gesund und operationsfähig befunden wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Sedation der Tiere erfolgte im Stall mittels Xylazin (0,1mg/kg i.m., Xylazin Streuli, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und Buprenorphin (0.01mg/kg i.m., Temgesic®, Reckitt Benckiser AG, Wallisellen, Schweiz).

Dreißig Minuten nach Injektion wurden die Schafe zum Operationsvorbereitungsraum transportiert und ein Venenkatheter (Vygonüle S® G14, vygon GmbH; Aachen, Deutschland) gesetzt. Zur peri- und postoperativen Infektions-, Schmerz- und Entzündungsprophylaxe erhielten die Tiere intravenös Benzylpenicillin (35.000 I.U./kg i.v., Procain-Penicillin Streuli ad us.vet., G.Streuli&Co AG; Uznach Schweiz) und Gentamicin (6mg/kg i.v., Vetagent® ad us. Vet., Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) sowie Caprofen (4mg/kg, i.v., Rimadyl®, Pfizer, Vertrieb Dr. Gräub AG, Zürich, Schweiz). Zur Tetanusprophylaxe wurde Tetanusserum (3000 I.E., s.c. Tetanus-Seum Intervet, MSD Animal Health, Luzern, Schweiz) injiziert.

Danach erfolgte die Einleitung der Anästhesie im Operationsraum. Der Anästhesiezustand wurde erreicht durch intravenöse Gabe von Ketamin (3-5mg/kg, i.v., Narketan 10®, Vetoquinol AG, Belp-Bern, Schweiz), Diazepam (0,1mg/kg, Valium®, Roche Pharma AG Kabi AG, Reihnach, Schweiz) und Propofol (0.4-0.6mg/kg, Propofol® 1% Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz). Nach endotrachealer Intubation wurde die Anästhesie mit 1,5-2% Isofluran in Sauerstoff (Attane Isoflurane ad us. vet., Minrad INC., Orchard Park, NY, USA) aufrechterhalten und das Tier in Brustlage auf dem Operationstisch positioniert. Während der gesamten Anästhesiezeit erhielten die Tiere zusätzlich eine Propofol-Dauertropfinfusion (0.1-0.8mg/kg/min i.v., Propofol® 1% Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) sowie eine Ringer-Laktat-Infusion (10ml/kg/h, Braun Medical AG, Sempach, Schweiz) intravenös verabreicht.

Zur Verbesserung der analgetischen Versorgung wurde den Schafen Morphin (0,1mg/kg, Morphin-HCL, Amino AG, Neuenhof, Schweiz) lumbosakral epidural verabreicht.

Während der Anästhesie wurden der arterielle Blutdruck (invasiv), die Atemwegsgaskonzentration von CO₂, O₂ und Isofluran inspiratorisch und expiratorisch, arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂), die elektrische Aktivität des Herzens (EKG) und die Körpertemperatur kontinuierlich überwacht.

Desweiteren wurde die eindeutige Identifikation der Tiere mittels einer Ohrmarke mit Projekt- und Tiernummer sowie einem an der linken Halsseite implantierten Mikrochip (DATAMARS SA, RF-Identification Technology, Bedano-Lugano, Schweiz) sichergestellt.

2.3 Chirurgischer Eingriff

Um die Zugänglichkeit des Operationsfeldes zu verbessern, wurde die Hüfte der Tiere bei gestreckter Hinterextremität leicht angehoben (Abb. 8) und nach

kranial gekippt. Anschliessend wurde das Operationsfeld geschoren, gewaschen, entfettet, desinfiziert und steril abgedeckt.

Beginnend ca. 2 cm kranial der Crista iliaca wurde ein ca. 10 cm langer halbkreisförmiger Hautschnitt nach kaudal angelegt. Die Unterhaut und das Fettgewebe wurden bis zur Fascia glutea durchtrennt und kleine Blutungen mittels Elektrokauter gestillt. Nach Durchtrennung der Fascia glutea wurde kaudal des M. tensor fasciae latae und ventral des M. gluteus medius stumpf in die Tiefe präpariert. Nachfolgend wurde der M. gluteus profundus an seiner Insertionsstelle direkt an der Beckenschaufel am Übergang zu ihrem knorpeligen Anteil so mit dem Elektrokauter abgelöst, dass sich das Periost mit ablösen lies. Die entstandene Wundhöhle wurde während des Eingriffs mit Hilfe von zwei Langenbeck-Haken offen gehalten. Dadurch konnte die Crista iliaca mit Hilfe eines Raspatoriums vollständig von Bindegewebs- und Periostresten gesäubert werden.

Die Aufbereitung der Bohrstellen für die Implantate erfolgte in mehreren schrittweisen Vorbohrungen, um ein thermisches und mechanisches Trauma am Knochen zu vermeiden. Zuerst wurde mit einem Durchmesser von 2,0 mm auf die geplante Endtiefe von 10 mm vorgebohrt. In einzelnen Schritten erfolgte dann die Erweiterung aller Bohrungen auf 2,4 mm und 3,8 mm. Zuletzt wurden die endgültigen Durchmesser für die Implantate verwendet. Diese lagen je nach Oberflächenbeschichtung der Implantate entweder bei 4,85 mm, oder bei 5,0 mm. Während des Bohrvorgangs erfolgte die notwendige Kühlung des Knochens mittels externer Zufuhr steriler Kochsalzlösung. Nach abschließender Spülung der Bohrstellen zur Entfernung von möglichen Knochensplittern wurden jeweils neun Implantate auf die vorgegebenen Positionen eins bis neun auf dem rechten (R1-9) und linken Beckenknochen (L1-9), entsprechend eines randomisierten Implantationsschemas, eingesetzt (Abb. 1; Tab. 1). Alle Zwischenschritte und das Endergebnis der Implantation wurden mit einer Digitalkamera (Nikon, Digital Reflex Kamera D5000) festgehalten.

Nach Aufschrauben der Abdeckkappen (Abb. 9; Abb. 10), wurde die Glutealmuskulatur wieder repositioniert, und deren sehniger Anteil mit einem resorbierbaren Faden (Vicryl® 2-0, Johnson&Johnson int., Brüssel, Belgien) an der Crista iliaca angenäht. Die Fascia glutea und die Unterhaut jeweils wurde mit fortlaufenden Nähten (Vicryl® 2-0, Johnson&Johnson int., Brüssel, Belgien) adaptiert und die Haut mit Wundklammern verschlossen. Um die Wunde noch ein paar Tage vor äußeren Einflüssen zu schützen, wurde die Wunde mit einem Gazetupfer abgedeckt, der ebenfalls mit Wundklammern befestigt wurde. Das Schaf wurde über den Bauch auf die kontralaterale Seite gedreht und der Eingriff dort nach demselben Protokoll wiederholt.

2.4 Postoperatives Management

Nach Ausleitung der Anästhesie und Extubation erfolgte der Transport der Tiere in einen nahegelegenen Stall und die Unterbringung in Einzelboxen mit Sichtkontakt zu Artgenossen.

Wasser stand von Anfang an zur Verfügung. Mit der Heufütterung wurde gewartet bis das Tier ein weitgehend normales Verhalten zeigte. Sobald die operierten Schafe wieder sicher auf den Beinen standen, wurden sie zu den anderen Schafen in die Gruppe eingegliedert. Nach drei Tagen wurden sie vom Tierspital in den institutseigenen Stall umgestellt .

Die bereits präoperativ begonnene antibiotische und antiphlogistische Therapie wurden insgesamt 4 Tage postoperativ über den Venenkatheter fortgesetzt. Die Injektionen erfolgten für Benzylpenicillin (35.000 I.U./kg) alle 12 Stunden und für Gentamicin (4mg/kg) und Carprofen (4mg/kg) alle 24 Stunden. Die Schmerztherapie mit Buprenorphin i.m. (0,01 mg/kg) wurde noch dreimal im Abstand von 4 Stunden wiederholt. Die Tiere wurden von einem Tierarzt zweimal täglich kontrolliert.

Am fünften Tag nach der Operation wurden die Wundtupfer entfernt und die Heilung kontrolliert.

Die Entfernung der Hautklammern erfolgte zehn Tage nach Operation. Die Schafe verblieben bis zur Schlachtung im institutseigenen Stall.

2.5 Fluoreszenzmarkierung

Um neugebildeten Knochen später in der histologischen Untersuchung besser beurteilen zu können, wurden den Tieren fluoreszierende Stoffe gespritzt, die sich an Kalziummoleküle neugebildeten Knochens anbinden. Dies erlaubt eine dynamische Beurteilung von Knochenwachstum.

So wurde allen Schafen am elften Tag nach der Operation Calceingrün s.c. (1ml/kg; Fluka AG, Buchs, Schweiz) injiziert. Die Tiere der Gruppe A bekamen nur ein Fluoreszenzmittel, während die Schafe der Gruppe B am 28 Tag post OP Xylenol-Orange s.c. (1ml/kg; Fluka AG, Buchs, Schweiz) bekamen und 24 Stunden vor der Schlachtung zudem Oxytracyclin s.c. (8mg/kg, Engemycin 10%, MSD Animal Health GmbH, Luzern, Schweiz).

2.6 Gewinnung und Aufbereitung der Proben

Den geschlachteten Tieren wurden die zu untersuchenden Beckenschaufeln aus den umliegenden Weichteil- und Knochenstrukturen herausgelöst. Dabei wurde der korrekte Sitz der Implantate kontrolliert und fotografiert (Abb. 11).

Anschließend wurden Röntgenaufnahmen (Faxitron X-Ray System, Hewlett&Packard, Kodak X-Omat MA Film, Kodak Frankreich) in zwei Ebenen angefertigt (Abb. 12; Abb. 13). Danach wurde die Beckenschaufel mit einer Bandsäge (Stryker® Instruments, Michigan, USA) durchtrennt und die Implantate mit umliegendem Knochen in Form von je ca. 1x1cm großen Würfeln entnommen.

Die Implantate der Positionen eins bis sechs der rechten Seite wurden für die Histologie aufgehoben. Die verbleibenden Proben wurden in feuchte Gaze gewickelt und am folgenden Tag zur biomechanischen Pull Out Testung (Institute for Surgical Technologie & Biomechanics, Bern) transportiert..

Von den Histologieproben wurde pro Implantatgruppe jeweils eine Probe einer micro-computertomographischen (μ CT) Untersuchung (Scanco Medical, Brüttisellen, Schweiz) unterzogen. Ansonsten durchliefen die Implantate eine sogenannte aufsteigende Alkoholreihe (subsequente Alkoholbäder mit steigender Konzentration). wurden die Proben für 7 Tage in Xylol vakuumiert. Abschließend wurden sie mit MMA (Methymethacrylat) durchtränkt und schlussendlich darin eingebettet und ausgehärtet.

Die so angefertigten MMA Blöcke konnten dann mit einer Innenlochsäge (Leica® SP1600, Leica Instruments GmbH, Deutschland) gesägt werden. Zuerst wurde eine Seite begradigt, um eine gleichmäßige Oberfläche für die weiteren Schnitte zu bekommen. Danach wurde ein Dickschnitt ($400\text{-}500\mu\text{m}$) und ein Fluoreszenzschnitt ($300\text{-}400\mu\text{m}$) parallel zur Implantatachse gemacht. Bevor die Dickschnitte auf einen Objektträger aus opalem Acrylglas (Perspex GS Acrylglas Opal 1013, Wachendorf AG, Basel, Schweiz, Cemenit®, CA12, Merz+Beuteli AG Niederwangen Schweiz) aufgeklebt wurden, fertigte man vorher noch Mikroradiographien an (Cabinet X-Ray System LX-60, Faxitron X-Ray Corporation, Tucson, AZ, USA) (Abb. 40).

Die Dickschnitte wurden auf eine Dicke von $30\text{-}40\mu\text{m}$ geschliffen und mit Toluidinblau gefärbt.

2.7 Histologie

Von den gefärbten Dickschnitten wurde zuerst eine Übersichtsaufnahme (6.7×1 Vergrößerung) mittels eines Makroskops (Leica Z6 APO A, Leica Macroscope SmartTouch control unit; Leica Microsystems (Schweiz) AG, Heerbrugg,

Schweiz; ImageAccess 12 Standard, Imagic Bildverarbeitung AG, Glattbrugg, Schweiz) mit angeschlossener Digitalkamera (Leica® DFC420, Leica Microsystems (Schweiz) AG, Heerbrugg, Schweiz) gemacht (Abb. 16). Diese Aufnahme wurde zur Ermittlung des BIC (bone to implant contact) benutzt. Dazu wurde eine Unterscheidung zwischen kortikalem BIC und spongiösen BIC gemacht. Um eine Aussage über den BIC machen zu können, wurde der im Knochen versenkte Anteil des Implantates vollständig gemessen. Mit dieser Gesamtlänge konnte die prozentuale Kontaktfläche des spongiösen und kortikalen, sowie des gesamten BIC, des Knochens errechnet werden.

2.8 Histomorphologie

Zur Verdeutlichung und Unterscheidung zwischen neuem und alten Knochen wurde die aufgenommen Bilder der Histologieschnitte mit Hilfe eines Bildbearbeitungsprogramms (Adobe Photoshop Elements, Adobe Systems Inc., Mountain View, CA, USA) eingefärbt. Dazu wurden zwei rechteckige Bereiche von drei Millimetern Länge und einem Millimeter Breite festgelegt. Ein Rechteck wurde so an gelegt, dass es dem Implantatinterface direkt anlag, immer einen Millimeter von der Spitze des Implantates entfernt, um eine Uniformität der Messbereiche zu gewährleisten. Der zweite Messbereich wurde dem ersten direkt oberhalb angefügt (zum Knochengewebe hin).

Die vorliegenden Gewebearten wurden dann mit verschiedenen Farben kenntlich gemacht (Abb. 51):

- Alte Knochenmatrix blau
- Neue Knochenmatrix grün
- Implanat beige
- Knochenmark pink
- Bildhintergrund schwarz

Anschließend wurden die verschieden angefärbten Pixel mit dem Programm Image J (U. S. National Institutes of Health, USA) ermittelt. Anhand dieser konnte der prozentuale Anteil des neu gebildeten Knochens errechnet werden.

2.9 Fluoreszenz

Als weitere Methodik, das Wachstums von neuem Knochengewebe zu den Zeitpunkten zwei und zwölf Wochen aufzuzeigen, wurden die fluoreszierenden Dünnschnitte mit einem Fluoreszenzmikroskop (Leica AF600 DM B TL BF, Leica Microsystems (Schweiz) AG, Heerbrugg, Schweiz) bei einer 1,25 fachen Vergrößerung dargestellt und fotografiert (Abb.28). Diese Fotografien wurden jeweils unter Verwendung von speziellen optischen Filtern, nämlich für Calceingrün L5 und für Xylenolorange N3 und für Oxytetracyclin D angefertigt. Für Schnitte der Gruppe A wurde L5, für diejenigen der Gruppe B N3 und D eingesetzt.

2.10 Pull-Out-Test

Nach jeder Schlachtung wurden je 36 Proben am darauffolgenden Tag nach Bern zum ISTB (Institute for Surgical Technology and Biomechanics, Bern) gebracht. Dort maß man mit einem biomechanischen Pull-Out-Test die benötigte Auszugskraft der Implantate der einzelnen Gruppen.

Für die Durchführung des Tests war es notwendig, die aus dem Knochen herausgesägten Stücke mit den Implantaten, in Gussformen zu fixieren (Abb. 15). Dazu wurde das Implantat auf einen Metallstab mit Gewinde aufgeschraubt der später in der Auszugsmaschine (MTS Mini Bionix 858, MTS Systems Corporation, Eden Praire, USA) eingespannt wurde. In diesem Versuch wurde zur besseren Fixierung des Implantates desweiteren Zahnzement (Dental Plaster GC Fujirock® EP, GC Europe, Leuven, Belgium) in die Gussformen eingegossen. Der Zement war hier notwendig um dem

Knochen eine angepasste Auflage zu geben, so dass beim Pull-Out-Test ein gleichmäßiger Auszug stattfinden konnte (Abb. 14).

Die Kraft, die benötigt wurde, um die Implantate aus dem Knochen zu ziehen wurde von einem Computerprogramm aufgezeichnet und später tabellarisch und graphisch ausgewertet.

2.11 μ CT

Zur Ermittlung der Knochendichte wurde je ein Exemplar jeder Implantatgruppe einem μ CT unterzogen (b-cube AG, Brüttisellen, Schweiz). Die Implantate wurden mit einer Energie von 70kV bei einer Intensität von 114 μ A über eine Zeit von 600ms gescannt. Bei doppelter Auflösung (17.2 μ m) konnte das Implantat so in 3D dargestellt werden. Durch Benutzung unterschiedlicher Filter konnte die Implantatoberfläche sowie die Knochendichte einzeln errechnet werden. Für die Knochendichte wurde ein Zylinder errechnet mit einem inneren Durchmesser von 5.16 mm und einem äußeren Durchmesser von 7.17mm, die Höhe des Zylinders wurde auf 4.01mm festgesetzt. Die Knochendichte lies sich so prozentual über beide Messzeitpunkte errechnen und vergleichen. Zusätzlich wurde von jedem Implantat noch der BIC gemessen (Abb. 52).

2.12 Statistik

Mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 19.0 für MacIntosh, IBM, Zürich) wurden die Ergebnisse auf signifikante Unterschiede überprüft. Die Gesamtunterschiede wurden anhand einer faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA), die individuellen Unterschiede dagegen mit Posthoc Tests nach Bonferroni ermittelt.

Korrelationen wurden mittels des Korrelations-Koeffizienten nach Pearson ermittelt. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant anerkannt.

3 Resultate

3.1 Operation und postoperative Phase

Alle Operationen wurden wie geplant und ohne Komplikationen durchgeführt. Das Einbringen aller Implantate erfolgte primärstabil (mit geringem Insertionsdruck) und planmäßig in die entsprechenden Bohrstollen. Es kam weder zum Abplatzen noch einer Fraktur der Implantatbeschichtung. Die postoperative Phase verlief ohne Auffälligkeiten, die Tiere erwachten schnell aus der Anästhesie und waren nach max. 30 Minuten rekonvaleszent. Während des Zeitraums, den die Schafe bis zur Schlachtung in den Stallungen der MSRU waren, kam es ebenfalls zu keinen Komplikationen

3.2 Makroskopische und radiologische Auswertung

Alle Implantate waren zum Zeitpunkt der Probengewinnung in-situ und stabil osseointegriert. Es zeigten sich keinerlei Frakturen oder Verluste der Abdeckkappen. Bei den Gruppe A fanden sich Reste des Hämatomabbaus im bedeckenden Muskelgewebe. Bei der Gruppe B war eine leichte und überschießende, periostale Ossifikationszone im peri-implantären Bereich zu sehen. Ansonsten zeigten sich keine makroskopischen Auffälligkeiten.

Im radiologischen Verfahren konnten keine periimplantären lytischen Prozesse oder Frakturen des Beckenknochens festgestellt werden. Alle Implantate zeigten radiologisch ein gutes knöchernes Einheilverhalten ohne Anzeichen einer aseptischen Lockerung.

3.3 Pull-Out-Test

Alle Implantate der Position sieben bis neun der rechten Beckenhälfte (R) und alle Implantate der Positionen eins bis neun der linken Beckenhälfte (L) wurden Pull-Out-Tests unterzogen (Abb. 1; Tab. 1).

In der Gruppe B (12-Wochen-Tiere) wurde die Messung und Auswertung der Pull-Out-Tests durch Materialermüdungsbrüche im Bereich des Implantathalses beeinträchtigt. Hiervon waren die Implantate mit Coating B von den Tieren 26.05 (Position L5) und 26.06 (Positionen R8, L6) sowie das Implantat mit Coating C von Tier 26.05 (Position R9) und das Implantat mit Coating D von den Tieren 26.04 (Position R9,L6), 26.05 (Position L1) und 26.06 (Position L2, L8) betroffen.

Zudem kam es bei Tier 26.05 an der Position L4 beim Pull-Out-Test zu einem Ablösen des Coating A vom Implantat, sodass das Coating im Knochen verankert blieb. Das Referenzimplantat 1 an der Position L6 beim Tier 26.03 aus der Gruppe A war schon bei der Schlachtung locker im Knochen und konnte nicht getestet werden.

Innerhalb der Testgruppen A, B, C und D kam es jeweils zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0.001$) der Pull-Out-Werte im Vergleich zwischen 2 und 12 Wochen. Bei den Referenzgruppen REF 1 und REF 2 waren keine signifikanten Anstiege im Verlauf von 2 auf 12 Wochen festzustellen. **(Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.).**

Tabelle 2: Pull Out Werte mit Mittelwert und Standardabweichung, 2 und 12 Wochen (n=6)

Mittelwert (N)	A	B	C	D	Ref1	Ref2
2Wochen	227.8±76.9	331.1±109.8	125.0±113.4	371.3±87.1	28.3±23.9	49.1±40.5
12Wochen	819.8±204.5	1178.1±333.6	928.5±240.6	1250.3±275.0	30.3±19.2	38.7±24.3

Ein Vergleich der einzelnen Testgruppen nach 2 Wochen zeigte nur für Coating D einen statistisch signifikant ($p=0.04$) höheren Pull-Out-Wert gegenüber

Referenzgruppe 1. Für alle anderen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Nach 12 Wochen zeigten Coating A, B, C und D statistisch signifikant ($p=0.001$) höhere Pull-Out-Werte im Vergleich zu beiden Referenzgruppen.

Darüberhinaus wiesen Coating B ($p=0.03$) und Coating D ($p< 0.01$) statistisch signifikant höhere Pull-Out-Werte gegenüber Coating A auf (Grafik 1).

3.4 Mikrotomographische Auswertung (μ CT)

Die mikrotomographischen Resultate der Implantatanalyse schlossen die Implantat-Knochenvolumenanalyse (IV) sowie die Implantat-Knochenoberflächen- (IS) ein. Zu beiden Zeitpunkten der Messungen ergaben sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Analyse des Implantat-Knochenvolumens zeigte, dass die Implantate mit dem Coating A, B und D nach 12 Wochen einen teilweisen Verlust aufwiesen (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Dagegen konnte beim Implantat mit Coating C ein leichter Zugewinn festgestellt werden.

Tabelle 3: Implantatvolumen nach 2 und 12 Wochen mit unterschiedlichen Coatings

IVmm3	A	B	C	D
2 Wochen	30.67	22.91	24.87	32.43
12 Wochen	29.08	22.70	25.07	28.02

Bei der Implantat-Knochenoberflächenanalyse stellte sich eine leichte Verringerung zum Zeitpunkt von 12 Wochen im Vergleich zu 2 Wochen bei Coating B, C und D dar. (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.)

Tabelle 4: Implantatoberfläche nach 2 und 12 Wochen mit unterschiedlichen Coatings

IS mm2	A	B	C	D
2 Wochen	326.4	348.46	340.5	299.95
12 Wochen	335.02	344.11	316.78	282.95

Ein weiteres Messkriterium war die Knochendichte (BV/TV) in einem definierten Zylinder um das Implantat herum. Hier zeigte sich bei fast allen Implantaten ein Anstieg der Knochendichte zwischen den beiden Messzeitpunkten. Beim Implantat mit dem Coating D zeigte sich eine Verringerung der Knochendichte (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.).

Tabelle 5: Knochendichte nach 2 und 12 Wochen mit unterschiedlichen Coatings

BV/TV %	A	B	C	D	Ref1	Ref2
2 Wochen	0.30	0.23	0.27	0.27	0.30	0.32
12 Wochen	0.42	0.36	0.30	0.23	0.41	0.39

3.5 Histologische Auswertung der Dickschnitte

3.5.1 Qualitative Beurteilung der Dickschnitte

Alle Implantate (Abb. 16-22) wurden zentral in der Längsachse geschnitten. Der kortikale und spongiöse Anteil der Gewebestrukturen variierte nur geringfügig zwischen den Gruppen und war klar abgrenzbar, ebenso wie die Kontaktlinie zwischen Implantat und Knochen. Zwischen Implantatachse und Bohrkanal

kam es zu keinen Abweichungen. Abhängig von der Dicke des Beckenknochens konnte bei einigen Implantaten eine Verankerung der apikalen Spitze im Gegenkortex festgestellt werden. Vor allem bei den Tieren der 2-Wochen-Gruppe führte dies, analog zum kortikalen coronalen Teil, zu einem dicht und eng anliegenden lateralen Implantat-Knochen-Kontakt. Dabei konnten jedoch keine Makro-, oder Mikrofrakturen im peri-implantären Raum festgestellt werden.

Im Gegensatz zu der nahezu passgenauen Adaptation im lateralen Anteil, wiesen einige Implantate abhängig von der jeweiligen Oberflächenbeschichtung im Spitzenbereich einen kleinen Spalt zwischen Implantat und dem Boden des Bohrstollens auf. Hier fanden sich oft kleinere Knochenfragmente sowie neu gebildete Knochenmatrix, die ihren Ursprung scheinbar in den Knochenstäben des Bohrkanals hatte. Zum Zeitpunkt 12 Wochen konnte dann eine klare Umstrukturierung und Reifung des Knochens festgestellt werden, die zudem zu einer engen Knochen-Implantat-Kontaktlinie geführt hat.

Die Coatings A und B zeigten eine deutliche Zunahme der Spongiosa vom zweiwöchigen auf den zwölfwöchigen Zeitpunkt (Abb. 21; Abb. 23). Beim Coating C war der Spalt lateral am Implantat zu beiden Zeitpunkten deutlich zu sehen. Allerdings zeigte sich bei den 12-Wochen-Präparaten, dass neuer Knochen aus der Umgebung an das Implantat herangewachsen war und der Spalt zunehmend ausgefüllt war (Abb. 25; Abb. 37). Bei Coating D war deutlich eine Zunahme der neuen Knochenmatrix in der Spongiosa zu sehen.

Bei den Referenzimplantaten 1 und 2 war ebenfalls eine Zunahme der Knochenmatrix festzustellen.

Oft gab es bei den Tieren der Gruppe B übermäßige Knochenneubildung um den Implantathals herum auf dem Knochenkortex. Insgesamt zeigte die histologische Auswertung ähnliche Ergebnisse wie die radiologische Befundung.

3.5.1 Beurteilung des BIC

Der „Bone to Implant Contact“ wurde zu den Zeitpunkten von 2 und 12 Wochen beurteilt. Hierbei wurde zwischen dem BIC dem Kortex, BIC in der Spongiosa sowie des gesamten BIC unterschieden.

Zu beiden Zeitpunkten gab es weder in dem Knochenkortex, noch in der Spongiosa einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0.05$) zwischen den Implantatgruppen. Auch innerhalb der Implantatgruppen A,B,C und D war kein statistisch signifikanter ($p < 0.05$) Anstieg der BIC-Werte festzustellen.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte des gesamten BIC ließ sich eine Zunahme zwischen den Messzeiträumen erkennen. Dabei zeigte das Implantat mit Coating D (2 Wochen 10.3 ± 0.8 ; 12 Wochen 69.1 ± 22.7) die höchsten Zuwachsraten. Das Implantat mit Coating C (2 Wochen 11.05 ± 10.1 ; 12 Wochen 36.2 ± 10.5) zeigte die geringste Zunahme (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Tabelle 6: BIC Gesamt mit Mittelwerten und Standardabweichung nach 2 und 12 Wochen (s.Grafik 10)

Mittelwert Gesamt %	A	B	C	D	1	2
2 Wochen	26.1 \pm 10.5	7.46 \pm 4.8	11.05 \pm 10.1	10.3 \pm 0.8	39.2 \pm 12.3	26.2 \pm 20.2
12 Wochen	59.1 \pm 20.4	58.7 \pm 17.2	36.2\pm10.5	69.1\pm22.7	66.6 \pm 2.1	32.6 \pm 11.8

Betrachtet man die Werte des BIC des Kortex so wies das Implantat mit Coating B (2 Wochen 22.9 ± 31.4 ; 12 Wochen 100.00 ± 0.00) den höchsten Anstieg des Knochen-Implantat-Kontaktes auf (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Im Gegensatz dazu zeigte das Coating Ref2 eine Abnahme der Kontaktlinie (2 Wochen: 75.5 ± 29.6 ; 12 Wochen: 46.6 ± 33.10). Im Allgemeinen zeigten alle Gruppen einen Anstieg des BIC über den gemessenen Zeitraum.

Tabelle 7: BIC Kortex mit Mittelwerten und Standardabweichung nach 2 und 12 Wochen (s.Grafik 9)

Mittelwert Kortex %	A	B	C	D	1	2
---------------------	---	---	---	---	---	---

2 Wochen	76.8±29.1	22.9±31.4	39.1±53.0	22.9±25.6	65.4±47.8	75.5±29.6
12 Wochen	56.9±29.6	100.00±0.0	77.0±25.9	80.4±17.5	78.4±26.5	46.6±33.1

Die Mittelwerte der BIC Auswertung in der Spongiosa zeigten eine tendenzielle Zunahme des BIC Wertes innerhalb der Gruppen vom zweiwöchigen Zeitpunkt zum zwölfwöchigen Zeitpunkt.

Die grösste Zunahme liess sich hier bei Coating D (2 Wochen: 9.3±1.5; 12 Wochen: 67.0±23.6) ausmachen. Den geringsten Zuwachs offenbarte das Implantat Ref2 (2 Wochen: 19.5±17.2; 12 Wochen: 30.2±6.7) (Tabelle 9).

Tabelle 8: BIC Spongiosa mit Mittelwerten und Standardabweichung nach 2 und 12 Wochen (s.Grafik 8)

Mittelwert Spongiosa %	A	B	C	D	1	2
2 Wochen	15.2±7.8	6.2±3.1	5.6±4.7	9.3±1.5	34.4±8.1	19.5±17.2
12 Wochen	55.4±12.0	46.2±18.0	29.2±7.9	67.0±23.6	65.9±8.5	30.2±6.7

Tabelle 9: BIC Spongiosa mit Mittelwerten und Standardabweichung nach 2 und 12 Wochen (s. Grafik 8)

3.5.2 Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte

3.5.2.1 Interface

Bei der histomorphometrischen Auswertung wurden statistische Unterschiede der Gruppen im Bezug auf neue und alte Knochenmatrix sowie das Bindegewebe erhoben.

Signifikante Unterschiede ergaben sich bei der Evaluation nur für das Teilsegment „neue Knochenmatrix“ direkt am Implantat (Interface). Hier gab es innerhalb der Gruppen D ($p=0.039$) und Ref1 ($p=0.037$) einen signifikanten Unterschied ($p<0.05$) vom Zwei-Wochen-Zeitpunkt zum Zwölf-Wochen-Zeitpunkt.

Bei allen anderen Gruppen ergaben sich bei den Messungen direkt am Implantat (Interface) keine signifikanten Unterschiede.

Im Vergleich der beiden Zeitpunkte liess sich aber feststellen, dass alle Implantatgruppen einen Anstieg der neuen Knochenmatrix (NB) im Interface verzeichneten. Am grössten war die Bildung neuen Knochens bei Ref1 (2 Wochen: 5.59 ± 2.33 ; 12 Wochen: 27.04 ± 18.49). Am wenigsten neue Knochenmatrix wurde bei Coating C (2 Wochen: 5.28 ± 5.48 ; 12 Wochen: 8.68 ± 9.34) gebildet (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Tabelle 10: Mittelwerte New Bone im Interface mit Mittelwerten und Standardabweichung nach 2 und 12 Wochen (s. Grafik 12)

Mittelwert NB %	A	B	C	D	Ref1	Ref2
2Wochen	9.24 ± 8.3	8.21 ± 10.45	5.28 ± 5.48	3.56 ± 4.73	5.59 ± 2.33	4.50 ± 4.54
12Wochen	28.25 ± 10.44	18.77 ± 19.86	8.68 ± 9.34	24.95 ± 16.73	27.04 ± 18.49	22.23 ± 3.71

Im Gegensatz dazu gab es in den Gruppen A, B, Ref1 und Ref2 eine Verminderung der alten Knochenmatrix (OB) (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Bei den Implantatgruppen C und D gab es einen Anstieg der alten Knochenmatrix. Bei Coating C (2 Wochen 15.85 ± 4.51 ; 12 Wochen 35.42 ± 24.02) war der höchste Anstieg zu vermessen und bei Coating Ref1 (2 Wochen 41.42 ± 10.04 ; 12 Wochen 27.39 ± 19.12) die grösste Abnahme.

Tabelle 11: Mittelwerte Old Bone im Interface mit Mittelwerten und Standardabweichung nach 2 und 12 Wochen (s. Grafik 11)

Mittelwert OB %	A	B	C	D	Ref1	Ref2
2Wochen	32.93 ± 12.60	24.20 ± 6.80	15.85 ± 4.51	20.28 ± 16.21	41.42 ± 10.04	27.18 ± 20.30
12Wochen	26.98 ± 6.50	22.18 ± 15.07	35.42 ± 24.02	30.27 ± 10.52	27.39 ± 19.12	26.09 ± 12.48

Beim Bindegewebe (ST; soft tissue, dass heisst v.a. Knochenmark) konnte ebenfalls zwischen der ersten und zweiten Messung ein tendenzieller Abfall bei allen Gruppen festgestellt werden (Tabelle 13). Den höchsten Wert erreichte hier das Implantat mit Coating D (2 Wochen 66.88 ± 16.66 ; 12 Wochen 42.67 ± 13.47) und den niedrigsten das Coating B (2 Wochen 57.51 ± 9.34 ; 12 Wochen 56.99 ± 17.20).

Tabelle 12: Mittelwerte Soft Tissue im Interface mit Mittelwerten und Standardabweichung nach 2 und 12 Wochen (s.Grafik14)

Mittelwert ST %	A	B	C	D	Ref1	Ref2
2Wochen	56.14±13.90	57.51±9.34	69.69±5.71	66.88±16.66	52.99±10.86	60.40±21.78
12Wochen	44.41±11.83	56.99±17.20	55.13±18.59	42.67±13.47	45.56±16.37	50.63±6.78

Tabelle 13:

3.5.2.2 Surrounding

Die statistische Auswertung der Umgebung des Implantats erbrachte keine signifikanten Unterschiede weder innerhalb der noch zwischen den Implantatgruppen.

Die neue Knochenmatrix (NB) nahm vom ersten Zeitpunkt der Messung bis zum zweiten bei allen Implantatgruppen zu. Die größte Differenz in den Mittelwerten hatte das Coating Ref2 (23.83±10.00) und die niedrigste das Coating Ref1 (14.02±12.65) (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Tabelle 14: Mittelwert New Bone in der Umgebung mit Mittelwerten und Standardabweichung nach 2 und 12 Wochen (s. Grafik15)

Mittelwert NB %	A	B	C	D	Ref1	Ref2
2Wochen	4.54±1.70	5.64±4.46	6.82±2.92	4.90±3.94	6.56±2.07	5.10±4.55
12Wochen	15.21±4.98	13.91±6.99	19.43±5.48	15.54±6.07	14.02±12.65	23.83±10.00

Bei der Auswertung der alten Knochenmatrix (OB) sah man, dass außer bei Coating C (2Wochen: 22.52±12.76; 12 Wochen: 29.96±12.46), alle Implantate ihre Werte verringert haben. Bei Coating B (2 Wochen: 37.94±23.29; 12 Wochen: 22.42±16.50) war der Werteunterschied am größten (Tabelle 15).

Mittelwert OB %	A	B	C	D	Ref1	Ref2
2Wochen	30.64±26.29	37.94±23.29	22.52±12.76	24.77±11.94	37.17±7.83	30.57±29.57
12Wochen	24.59±13.57	22.42±16.50	29.96±12.46	16.33±9.58	29.88±14.88	23.63±11.24

Tabelle 15: Mittelwert Old Bone in der Umgebung mit Mittelwerten und Standartabweichung nach 2 und 12 Wochen (s. Grafik14)

Bei Betrachtung der Mittelwerte des Bindegewebes (ST) konnte ein Zuwachs bei Coating B (2 Wochen: 56.42 ± 22.28 ; 12 Wochen: 63.66 ± 23.10) ermittelt werden, während bei den anderen Coatings ein Abfall des umgebenden Bindegewebes stattfand. Am größten war der Unterschied bei Coating C (2 Wochen: 70.66 ± 13.29 ; 12 Wochen: 50.65 ± 16.67) (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Tabelle 16: Mittelwerte Soft Tissue in der Umgebung mit Mittelwerten und Standardabweichung nach 2 und 12 Wochen (s. Grafik 16)

Mittelwert ST%	A	B	C	D	Ref1	Ref2
2Wochen	64.82±26.86	56.42±22.28	70.66±13.29	70.34±11.25	56.23±9.02	64.33±28.20
12Wochen	60.20±14.4	63.66±23.01	50.61±16.67	68.13±13.29	56.09±22.48	52.54±18.85

3.5.3 Auswertung der Fluoreszenzschnitte

Die Fluoreszenzschnitte (Abb. 28-39) wurden qualitativ untersucht. Dabei zeigte sich, dass sich speziell im implantatnahen Gewebe nach zwei Wochen Calceingrün in Form einer deutlichen gelb-grünen Farbstoffbande anreicherte. Besonders intensiv konnte diese peri-implantäre Farbstoffeinlagerung bei Coatings C und D im spongiösen Knochenanteil beobachtet werden. Im kortikalen Knochen konnte zu diesem Zeitpunkt kaum ein aktives Aufleuchten von Calceingrün festgestellt werden.

Bei den Schnitten nach 28 Tagen, war das Xylenol-Orange deutlich als roter Farbstoff in der Spongiosa am Implantatinterface und im entfernteren Knochengewebe (Surrounding) zu sehen. Auch im Kortex konnte in dieser Phase eine Anreicherung von Xylenol-Orange nachgewiesen werden. Sie zeigte sich insbesondere in der direkten Implantat-Knochen-Kontaktzone. Jedoch war die Aktivität etwas geringer ausgeprägt als in der Spongiosa. Bei Coating C konnte eine vermehrte Knochenneubildung in der Spitze festgestellt werden, welche sich durch eine intensive Rotfärbung darstellte (Abb. 37). Ansonsten

konnten zwischen den verschiedenen Implantatbeschichtungen keine merklichen oder auffälligen Unterschiede ausgemacht werden.

Der letzte Farbstoff, Oxytetracyclin, erlaubte keine eindeutige Beurteilung da er sich im gesamten Knochen gleichmäßig anreicherte und diesen gelblich färbte. Somit ergaben sich für Oxytetrazyklin keine Unterschiede bei den verschiedenen Implantaten.

4 Diskussion

In dieser Studie wurden insgesamt 4 verschiedene Oberflächenmodifikationen von PEEK und karbonfaser-verstärkten CRF-PEEK Implantaten auf deren osseointegrative Eigenschaften getestet. Als Tiermodell wurde das Beckenmodell beim Schaf ausgewählt. Während des gesamten Versuchszeitraums konnten keine klinisch relevanten Wundheilungsstörungen festgestellt werden, und die Implantate zeigten eine gute Biokompatibilität. Die beschichteten PEEK/CRF-PEEK Implantate wiesen dabei speziell nach 12 Wochen, sowohl biomechanisch, als auch histologisch höhere absolute Werte im Bezug auf Implantatstabilität und Knochenanlagerung auf als die unbeschichteten Referenzimplantate. Insbesondere die Implantate mit einer Titan-Hydroxyapatit-Doppelbeschichtung (Coating D) bzw. einer mittel-rauen Implantatoberfläche (Coating B) zeigten statistisch signifikant ($p < 0.05$) höhere Pull-Out-Test-Werte.

4.1 Tiermodell

Ein geeignetes Tiermodell für die experimentelle Forschung sollte möglichst die anatomischen und physiologischen Bedingungen des menschlichen Organismus im Bezug auf den Prozess bzw. das Kriterium, das untersucht werden soll, widerspiegeln⁵². Das bedeutet im Fall der Knochen- oder Implantatforschung, dass der Tierknochen dem des Menschen insoweit ähnlich sein sollte, dass sich die Belastungen, die durch Zug-, Druck-, und Scherkräfte entstehen, annäherungsweise übertragen lassen⁵³. Neben zahlreichen Kleintiermodellen wie z.B. der Maus^{54,55} und Ratte^{56,57} aber auch dem Kaninchen^{58,59}, eignen sich für die Analyse von Dentalimplantaten speziell der Hund⁶⁰⁻⁶² und das Minipig^{59,63-65}. Der Knochen dieser beiden Tierarten ist in der chemischen Zusammensetzung und der generellen morphologischen Struktur derjenigen des Menschen sehr ähnlich^{52,53,66}. Ein weiterer Vorteil im Vergleich

z.B. zum Kaninchenmodell, das in der experimentellen Implantologie gerne verwendet wird^{2,18,36}, ist, dass es in beiden Tiermodellen möglich ist, die Implantate in den Kieferknochen zu inserieren. Dabei können Implantate verwendet werden, die im Durchmesser und der Länge den Implantaten, die beim Menschen gesetzt werden, entsprechen. Je nach Hunde bzw. Schweinerasse können so pro Kieferhälfte 3-4 Implantate platziert werden. Der Vorteil einer intraoralen Implantatinserterion besteht darin, dass damit sowohl das wichtige umliegende Weichgewebe (Gingiva) um den Implantatstumpf, als auch eine mögliche bakterielle Besiedelung des sog. trans-gingivalen Anteils des Implantates, also der Implantatanteil, der in die Mundhöhle ragt, analysiert werden können. Somit sind beide Modelle der klinischen Situation am Menschen sehr nahe.

Jedoch ist zu berücksichtigen, dass eine Speichel-induzierte Infektion auch zu einem frühen Verlust eines experimentellen Implantates führen kann⁶⁷. Das Risiko einer „falsch-negativen“ Bewertung eines Implantates ist in diesem Fall daher hoch, da die fehlende Bio-integration bzw. Osseointegration, entweder auf einer normalen physiologischen Bakterienbesiedelung, oder aber einer Biounverträglichkeit des Implantatmaterials bzw. seiner Oberfläche beruhen kann⁶⁸. Der Implantatverlust kann unter diesen Umständen dann irrtümlicherweise als Versagen des Werkstoffs interpretiert werden, anstatt die Ursache in der peri-implantären Weichgewebsinfektion zu sehen.

Ein weiterer Punkt, den man bei der Wahl dieser beiden Tierarten überdenken muss, ist, dass der zeitliche Verlauf des Knochenwachstums bzw. Knochenumbaus mindestens doppelt so schnell sein kann⁵². Daher ist insbesondere bei der Beurteilung von frühen Untersuchungszeiträumen von bis zu etwa 2 Wochen, eine entsprechende Abklärung und Einschätzung der individuellen Fragestellung im gewählten Tiermodell nötig.

Letztendlich stellt sich beim Hund zudem die ethische Frage inwieweit sich ein, dem Menschen besonders nahe stehendes, Haustier als experimentelles Versuchstier in ein Experiment integrieren lässt.

Um diese Nachteile weitestgehend umgehen zu können, aber dennoch das Osseointegrationsverhalten von Implantaten testen zu können, wurde im vorliegenden Fall auf das Schafsmodell zurückgegriffen. Das Schaf wird primär in der orthopädischen Forschung verwendet, da sowohl die makroskopische Knochenstruktur, als auch die biomechanische Belastungssituationen im Bereich der Extremitäten denen des Menschen ähnlich sind^{52,53,69-71}.

Neben der Tibia und dem Femur lassen sich beim Schaf aber auch andere anatomische Lokalisationen nutzen um zahnärztliche Implantate zu setzen⁷². Neben dem augmentierten Sinus maxillaris⁷³ und der Mandibulaunterseite⁷⁴ kommt dabei vor allem das Schafbecken zum Einsatz⁷⁵⁻⁷⁷. Im Schafbecken lassen sich pro Beckenschaufel je 9 Implantate mit einem Durchmesser von bis zu 5 mm setzen. Mit diesem Modell können daher mit einer relativ niedrigen Tierzahl viele Implantate gesetzt werden, was der Befolgung der 3R Prinzipien (reduce, refine, replace) entspricht.

Im vorliegenden Versuch wurden insgesamt 18 Implantate pro Schaf getestet. Im Vergleich zu einem entsprechenden Ansatz im Hund oder Schwein konnten die 6 Gruppen mit total 108 Implantaten somit auf 6 Schafe, anstatt 14-18 Hunde bzw. Schweine reduziert werden.

Zudem eignet sich der Beckenknochen des Schafes in Anlehnung an den menschlichen Kieferknochen besonders gut zur Beurteilung des Knochen-Implantat-Kontaktes (bone-to-implant-contact; BIC). Die Beckenschaufel beim Schaf weist im Gesamtverhältnis einen höheren Anteil an trabekulärer Spongiosa im Vergleich zur kompakten Kortex auf⁵². Ein solches Verhältnis findet sich auch in der humanen Maxilla^{71,78}, bei der speziell im Seitenzahnbereich oft nur ein sehr dünner Kortex zu finden ist⁷⁹. Der entscheidende Vorteil eines höheren Anteils von trabekulären Knochenanteilen

ist darin zu sehen, dass z.B. Wachstumsfaktoren und Botenstoffe leichter an eine speziell beschichtete Oberfläche gelangen können, da das Gefäßnetzwerk in der lockeren Knochenmatrix stärker ausgeprägt ist. Damit kann auch eine aktive, wirkstoffbesetzte Oberflächenbeschichtung ihre Möglichkeiten schneller und effektiver ausspielen, da das Implantat im Interfacebereich direkt mit der umliegenden Matrix in Verbindung steht. Die geringe Press-Fit-Wirkung der trabekulären Knochenbälkchen verstärkt diesen Effekt noch zusätzlich, da es zu einer geringeren Druckspannung im Knochen und somit in der Folge auch zu geringerem Knochenabbau kommt.

Im Gegensatz dazu kommt es bei dem dichten und mineralhaltigen Kortex eher zu einer Presspassung zwischen Implantat und Knochen. Dadurch weist das Implantat zwar eine hohe Primärstabilität auf, doch die positiven Möglichkeiten einer bioaktiven Oberfläche sind durch die reduzierte Kontaktzone zu vitaler Knochensubstanz und Blutgefäßen gemindert. Mithilfe des hohen Gehaltes an Spongiosa lassen sich so aktive Remodellierungsprozesse und Knochenneubildungen gut im Schaf-Beckenmodell abbilden und auf den menschlichen Oberkiefer übertragen.

Im Allgemeinen stellt die Maxilla aber genau aufgrund des hohen Anteils an spongiöser Substanz eine Herausforderung für Zahnimplantate dar. Die geringe Primärstabilität, die in diesem Knochentyp auf Grund seiner eher lockeren Struktur schwer zu erzielen ist, erlaubt nachfolgende Mikrobewegungen durch physiologische Zungen- oder Muskelbewegungen, aber auch kaufunktionelle Belastungen³⁰. Das bedeutet, dass Implantate, die in eine Region des Knochens mit viel Spongiosa gesetzt werden, sehr gute osseointegrative Eigenschaften benötigen um schnell eine ausreichende Stabilität zu erlangen. Diese können entweder durch spezielle Mikro- oder spezielle Makrodesigns der Implantate beeinflusst werden^{26,40,42}.

Im Beckenmodell des Schafes lassen sich die osseointegrativen Eigenschaften von unterschiedlichen Modifikationen des Implantatdesigns und der

Implantatoberfläche sehr gut abbilden, da mögliche Stör- oder Begleitfaktoren wie orale Mikroorganismen oder Speichel hier nicht vorkommen. Das reduziert das Risiko einer inflammatorischen Reaktion mit nachfolgendem Risiko eines Implantatverlustes. Zudem wird durch die Bewegung der Glutealmuskulatur auch eine leichte Belastung der Implantate gewährleistet³⁹. Diese Voraussetzungen erlauben eine nahezu unbeeinträchtigte Beobachtung und Analyse der Osseointegration.

4.2 Resultate

Die Anzahl der Implantate im Pull-Out-Test betrug zu beiden Zeitpunkten je 6 pro Gruppe um ein statistisches Minimum für einen Vergleich der Gruppen zu gewährleisten. Aufgrund der dadurch bedingten eher geringen Probenzahl lässt sich diese Studie als initiales Screening für weitere Analysen bewerten. Das ausgewählte Studiendesign erlaubt somit im Sinne der 3R Prinzipien eine Reduktion der Tierzahl⁸⁰ und lässt sich für weitere Studien als Basis für eine genaue statistische Planung (power-calculation) heranziehen⁸¹.

Es sollte in diesem Zusammenhang daher aber auch betont werden, dass dadurch die statistischen Auswertungen der Histologie/Histomorphometrie kritisch zu betrachten sind, da nur eine geringe Probenzahl (drei) verwendet wurde⁸². Das primäre Augenmerk und die Interpretation der Ergebnisse dieser Studie wurden aus diesem Grund auf den Pull-Out-Test gelegt, welcher durch die Histologie und Histomorphometrie weiter gestützt werden sollte. Nachdem aus Kosten- und Tierschutzgründen (3R) nur jeweils ein Implantat einer Gruppe einer Mikro-CT-Untersuchung zugeführt wurde, wurden die Ergebnisse auch nicht weiter in die Gesamtauswertung und Diskussion miteinbezogen. Die sehr heterogenen Resultate, die sich nur annäherungsweise mit den restlichen Ergebnissen dieser Studie decken, verdeutlichen die allgemein gebotene Vorsicht bei der Auswertung einer Stichprobe von $n=1$.

Im Pull-Out-Test konnte sowohl nach zwei, als auch nach zwölf Wochen gezeigt werden, dass die Implantate mit einer Oberflächenbeschichtung deutlich höhere Auszugwerte hatten als die Referenzimplantate ohne Beschichtung. In diesem Zusammenhang zeigten speziell die Beschichtungen mit einer Titan-Hydroxyapatit-Doppelbeschichtung bzw. mit einer mittel-rauen Implantatoberfläche entsprechend hohe Werte. Die Werte, die in der vorliegenden Studie mit PEEK erreicht wurden, waren vergleichbar mit Werten, die in der Studie von R.Brånemark et al⁶⁰ mit beschichteten Titanimplantaten in der Tibia des Beagle Hundes erzielt werden konnten. Die Autoren dieser Studie konnten nach einem Zeitraum von 14-18 Wochen einen Pull-Out-Mittelwert von 1550 N für die beschichteten Implantate nachweisen. In der vorliegenden Studie zeigten insbesondere die Coatings B (12 Wochen: 1178.1±333.6 N) und D (12 Wochen: 1250.3±275.0 N) trotz der etwas kürzeren Einheilzeiten ähnliche Werte wie die von Brånemark verwendeten Titanimplantate. Die leichten Unterschiede lassen sich in diesem Fall sicherlich, einerseits auf die unterschiedlichen Knochenqualitäten von Hundetibia und Schafbecken, und andererseits auf das schnellere Remodelling beim Hund zurückführen. Letztendlich konnten aber beide Studien den gewinnbringenden Einfluss der Beschichtung belegen.

Prinzipiell zeigte sich auch in anderen Studien, dass eine mittelraue bzw. Hydroxyapatitbeschichtung einen positiven Einfluss auf das Osseointegrationsverhalten von Zahnimplantaten hat^{26,42,43,83}. So zum Beispiel in der Studie von Lee et al.², in der die Autoren den BIC nach 4 und 8 Wochen für unbehandeltes PEEK und Hydroxyapatit-beschichtetes PEEK in der Kaninchentibia gemessen hatten. Dabei zeigte das beschichtete PEEK zu beiden Zeitpunkten höhere BIC Werte (4 Wochen: 43.0±14.0; 8 Wochen: 82.4±14.0) im Gegensatz zu unbeschichteten PEEK (4 Wochen: 16.2±8.2; 8 Wochen: 11.4±4.7). Jedoch sollte auch hier berücksichtigt werden, dass die Implantate in einen

kortexreichen Knochen gesetzt wurden, der einen initial höheren BIC Wert durch Press-Fit bewirken kann.

Dieser Einfluss könnte im vorliegenden Versuch ebenfalls einen Einfluss auf die absoluten Pull-Out-Werte der Implantate im Beckenknochen gehabt haben. Durch die präoperativ festgesetzte Implantatverteilung wurden die Implantate, die für den Pull-Out-Test vorgesehen waren eher im Schaftbereich der Beckenschaufel inseriert. In diesem Anteil ist jedoch der prozentuale Kortexanteil höher, als im Bereich der Crista. Somit besitzen diese Implantate von Anfang an eine höhere Primärstabilität, die durch einen leichten Press-Fit zustande kommt. Durch die individuelle und unterschiedliche Oberflächenrauigkeit wurde dieser Effekt weiter verstärkt. Je rauer die Implantatoberfläche ist desto fester ist der Sitz der Implantate im Knochen. Bei einem Pull-Out-Test muss dieser Reibungswiderstand dann erst überwunden werden.

Einen weiteren Einfluss könnte auch der Durchmesser der Implantate dargestellt haben. Im vorliegenden Versuch musste aufgrund der unterschiedlichen Beschichtungen der PEEK bzw. CRF-PEEK-Rohlinge ein angepasstes Bohrprotokoll angewendet werden. Da bei der Beschichtung der Basisimplantate (Rohlinge) ein genauer, definierter und für alle Implantate gültiger Durchmesser nicht gewährleistet werden konnte, wurden die Bohrstolldurchmesser nach Vermessung des finalen Durchmessers beschichtungs-spezifisch angepasst. Dies ermöglichte eine optimale Passung zwischen Implantatstollen und Implantat. Da jedoch keine Oberflächenbeschichtung über die gesamte Länge eines Implantates (10mm) gleichmässig war, konnte es im Verlauf zu kleinen Inkongruenzen kommen. Diese Missverhältnisse zwischen Knochenwand und Implantatoberfläche können einen Press-Fit verstärken und so bei einem Auszug einen erhöhten Wert ergeben. Im Gegenzug kann es aber bei einem zu lockeren Sitz z.B. bei einem Unterschnitt in der Oberflächenbeschichtung zu einem lockeren Sitz mit

verringerten Auszugswerten kommen. Das im Vergleich zur Spongiosa eher langsamere Remodelling der kortikalen Knochenstrukturen kann in diesem Fall den Effekt zusätzlich verstärken, da die entsprechenden Bereiche dann meist nur mit unreifer Knochenmatrix gefüllt sind.

Um solche Prozesse weitergehend untersuchen zu können, wurde im vorliegenden Fall eine histologische Analyse des Implantat-Knochen-Interfaces vorgenommen. Dies beinhaltete auch eine separate Beurteilung des spongiösen und kortikalen Anteils. Durch die histomorphometrische Auswertung liessen sich weitere Details über das Knochenremodelling im direkten Implantat-Knochen-Kontakt sowie im Umfeld bewerten.

Nachdem insbesondere die mittelrauhe Titan- sowie die Hydroxyapatitbeschichtungen gesteigerte Pull-Out-Werte zeigten, legte dies die Vermutung nahe, dass es bei diesen Oberflächen zu einer gesteigerten Anlagerung von neugebildetem Knochen kam. So konnten bereits Suska et al⁸⁴. zeigen, dass es bei Hydroxyapatitbeschichteten CFR-PEEK Implantaten in der Kaninchen-Tibia zu einer vermehrten Knochenanlagerung im Gegensatz zu unbeschichteten CFR-PEEK Implantaten kam. Interessanterweise wiesen in dieser Untersuchung die beschichteten CFR-PEEK Implantate sogar einen höheren Knochen-Implantat-Kontakt auf als gleichzeitig gesetzte hydroxyapatitbeschichtete Titanimplantate. Obgleich diese Resultate den positiven Einfluss einer Hydroxyapatitbeschichtung von CFR PEEK nach 6 Wochen schon belegen konnten, sind die Ergebnisse aufgrund der anatomischen Lokalisation in einem Tiermodell mit schnellerem Knochenremodelling als beim Schaf sowie Menschen und dem gewählten Untersuchungszeitraum von 6 Wochen nicht bedingungslos übertragbar auf das hier gewählte Schafsmodell. Dennoch können diese Ergebnisse dazu dienen die allgemeine Tendenz der Knochenneubildung von hydroxyapatitbeschichteten PEEK Implantaten zu beurteilen und zu vergleichen. So konnte im vorliegenden Versuch ebenfalls nachgewiesen

werden, dass die Hydroxyapatitbeschichtung zu einem deutlichen Anstieg der Knochenimplantatkontaktzone im Vergleich von 2 und 12 Wochen führte. Der Vergleich zwischen den BIC-Werten der Kortex und der Spongiosa belegte dabei eindrücklich, dass die hohen absoluten Pull-Out-Werte nicht allein durch ein initiales Press-Fit im Bereich der Kortex, sondern auch durch ein nachfolgendes Remodelling mit Knochenneubildung in den spongiösen Knochenanteilen zustande kam. Entsprechende histomorphometrische und fluoreszenzmikroskopische Analysen belegten den zugewonnenen Anteil von neuer bzw. reifer Knochenmatrix sowie das aktive Remodelling.

Interessanterweise zeigten die beiden Referenzgruppen ähnlich niedrige Pull-Out-Werte im Vergleich zu den vier Testgruppen. Dabei könnten die leicht höheren Werte bei Referenz 2 mit den hohen BIC-Werten (2 Wochen: Ref2= 26.3 ± 20.21 12 Wochen: Ref2= 32.59 ± 11.75) im Bereich der Kortex, die für eine gute Presspassung sprechen, erklärt werden. Durch den merklichen Abfall dieser Werte von 2 auf 12 Wochen liesse sich dieses Phänomen weiter belegen, da der unter Druckspannung stehende Knochen im weiteren Verlauf resorbiert und umgebaut wurde. Im Gegensatz konnte diese Tendenz im lockeren trabekulären Knochenanteil nicht dokumentiert werden, da es hier zu einem leichten Anstieg kam. Durch diese gegenläufige Entwicklung der Werte in der Spongiosa und Kortex lässt sich damit auch der nur geringe Abfall der Pull-out Werte von 2 auf 12 Wochen erklären. Histomorphometrisch liess sich diese Entwicklung auch an den veränderten Verhältnissen an neuer und ausgereifter Matrix belegen. Es zeigte sich dabei, dass sich im Verlauf von 2 auf 12 Wochen alte und reife Knochenmatrix im Bereich von Referenz zunehmend abgebaut hatte.

Eine Besonderheit bei den Resultaten stellte die sehr-raue Ti-Beschichtung (Coating C) dar. Die BIC Gesamtwerte dieser Gruppe wiesen sowohl nach 2 (C= 35.67 ± 47.44) als auch 12 Wochen (C= 36.18 ± 10.46) im Vergleich zu den anderen Testgruppen sehr niedrige Werte auf. Diese deckten sich auch mit den

eher geringen Pull-Out-Werten speziell nach 2 Wochen. Nachdem es sich bei dem Coating C um eine sehr zerklüftete Oberfläche mit großen Unregelmäßigkeiten handelte, wurde während des Setzens der Implantate dementsprechend ein größeres Bohrloch gewählt, um einerseits einen zu hohen Press-fit und andererseits ein mögliches Absplittern der Beschichtung zu vermeiden. Durch dieses Vorgehen kam es in der Folge daher zu einer leichten Spielpassung mit geringerer Primärstabilität. Die muskuläre Stimulation durch die Glutealmuskulatur konnte so in der Anfangsphase wohl zu Mikrobewegungen am Implantat führen, die eine schnelle und ungestörte Einheilungsphase beeinflussen können. Im weiteren Verlauf bewirkte die Titanbeschichtung des PEEK-Materials aber, dass das Implantat sehr gut osseointegrieren konnte. Sowohl die gesteigerten Pull-Out-, als auch BIC-Werte, speziell die Werte im Kortex mit Spielpassung, belegen ebendas^{47,70}. Durch die beeinträchtigte Heilung in der Anfangsphase lagen jedoch die Werte in der Spongiosa, die durch ein langsames Wachstum charakterisiert ist, noch zurück.

Vergleicht man abschliessend die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse mit denen anderer Studien, die eine individuelle Beschichtung von PEEK bzw. CRF-PEEK untersucht haben, so lässt sich feststellen, dass in allen Arbeiten eine Titan- oder Hydroxyapatitbeschichtung unabhängig vom gewählten Tiermodell zu einer positiven Entwicklung der osseointegrativen Eigenschaften der Implantate geführt hatten. Devine et al.³ konnte dabei in einem Versuch in der Schafttibia eindrücklich beweisen, dass eine Ti-Beschichtung von PEEK im Vakuum-Plasma-Spray Verfahren, sowohl biomechanisch (Removal-Torque-Test) als auch histologisch (BIC-Werte), zu signifikant gesteigerten Festigkeitswerten im Vergleich zu unbeschichteten Implantaten führte. Diese günstigen und vielversprechenden Resultate wurden auch von Nakahara et al.⁸⁵ in einer Studie von zementierten und unzementierten Hüftprothesen im Schafmodell untermauert. Dabei zeigten die unzementierten HA-beschichteten

PEEK-Hüftpfannen im Belastungsmodell eine gesteigerte Knochenneubildung. Obgleich die Anzahl von 4 pro Gruppe statistisch eher gering war und durch Ausschluss einzelner Tiere durch postoperative Komplikationen weiter dezimiert wurde, bestätigt diese Studie, dass HA-beschichtete PEEK-Implantate auch in lasttragenden Situationen erfolgversprechend eingesetzt werden. Damit wird der Hochleistungskunststoff PEEK nicht nur in der Orthopädie, sondern auch der Zahnmedizin zu einem attraktiven Werkstoff. Als Alternative zu herkömmlichen Zahnimplantaten, als auch als Prothesenmaterial verwendet wurden in letzter Zeit einige Studien veröffentlicht, die das Potential, aber auch die Limitationen von PEEK als dentales Biomaterial belegen^{14,15}.

Letztendlich wird der Einsatz und der Langzeiterfolg von PEEK in der Zahnheilkunde nicht nur von seinen sehr guten mechanischen und biologischen Eigenschaften im Knochen, sondern vor allem auch von seiner Biokompatibilität im Bezug auf das umliegende Weichgewebe und die orale Mikroflora abhängen. Ein möglicher Ansatz zur Reduktion der mikrobiologischen Besiedelung könnte dabei wie von Wang et al.⁸⁶ gezeigt, die Verwendung von antimikrobiellen Nano-fluorohydroxyapatit-Beschichtungen sein.

4.3 Schlussfolgerung

Der teilkristalline thermoplastische Hochleistungskunststoff PEEK wird zunehmend aufgrund seiner sehr guten Bioverträglichkeit und den günstigen biomechanischen Eigenschaften zu einer attraktiven Alternative in der Orthopädie und Zahnmedizin. In der vorliegenden Studie konnten diese Merkmale im Bezug auf die Osseointegration insbesondere für Titan- und Hydroxyapatit-beschichtetes PEEK bzw. CFR-PEEK nachgewiesen werden. Um den Einsatz von PEEK als Basiswerkstoff für Zahnimplantate uneingeschränkt empfehlen zu können, sind jedoch weitere Studien nötig, um einerseits das Verhalten des Kunststoffes im Kontakt mit der peri-implantären Weichgewebemanschette, als auch der Formation eines oralen Biofilms, beurteilen zu können. Ohne die Evaluation in einem geeigneten intraoralen Modell, das eine entsprechende kaufunktionelle Belastung erlaubt, sind die vielversprechenden osseointegrativen Eigenschaften von PEEK infolgedessen zur Zeit noch mit entsprechender Zurückhaltung zu interpretieren.

Literaturverzeichnis

1. Kurtz SM, Devine JN: PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials* 28:4845-4869, 2007.
2. Lee JH, Jang HL, Lee KM, et al: In vitro and in vivo evaluation of the bioactivity of hydroxyapatite-coated polyetheretherketone biocomposites created by cold spray technology. *Acta Biomater* 9:6177-6187, 2013.
3. Devine DM, Hahn J, Richards RG, et al: Coating of carbon fiber-reinforced polyetheretherketone implants with titanium to improve bone apposition. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 101:591-598, 2013.
4. Robotti P, Zappini G: Chapter 9 - Thermal Plasma Spray Deposition of Titanium and Hydroxyapatite on Polyaryletheretherketone Implants, in Kurtz SM (ed): *PEEK Biomaterials Handbook*, Vol. Oxford, William Andrew Publishing, 2012, pp 119-143.
5. Akkan CK, Hammadeh ME, May A, et al: Surface topography and wetting modifications of PEEK for implant applications. *Lasers Med Sci*, 2014.
6. Kasliwal MK, O'Toole JE: Clinical experience using polyetheretherketone (PEEK) intervertebral structural cage for anterior cervical corpectomy and fusion. *J Clin Neurosci* 21:217-220, 2014.
7. Kersten RF, van Gaalen SM, de Gast A, et al: Polyetheretherketone (PEEK) cages in cervical applications: a systematic review. *Spine J*, 2013.
8. Poulsson AH, Eglin D, Zeiter S, et al: Osseointegration of machined, injection moulded and oxygen plasma modified PEEK implants in a sheep model. *Biomaterials* 35:3717-3728, 2014.
9. Palepu V, Kiapour A, Goel VK, et al: A unique modular implant system enhances load sharing in anterior cervical interbody fusion: a finite element study. *Biomed Eng Online* 13:26, 2014.
10. Grupp TM, Utzschneider S, Schroder C, et al: Biotribology of alternative bearing materials for unicompartmental knee arthroplasty. *Acta Biomater* 6:3601-3610, 2010.
11. Cook JL, Kuroki K, Bozynski CC, et al: Evaluation of synthetic osteochondral implants. *J Knee Surg* 27:295-302, 2014.
12. Ma R, Tang T: Current strategies to improve the bioactivity of PEEK. *Int J Mol Sci* 15:5426-5445, 2014.
13. Soumya Nag RB: *Fundamentals of Medical Implant Materials*. ASM Handbook 23, 2012.
14. Stawarczyk B, Beuer F, Wimmer T, et al: Polyetheretherketone-a suitable material for fixed dental prostheses? *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 101:1209-1216, 2013.
15. Cook SD, Rust-Dawicki AM: Preliminary evaluation of titanium-coated PEEK dental implants. *J Oral Implantol* 21:176-181, 1995.

16. Revell PA: The combined role of wear particles, macrophages and lymphocytes in the loosening of total joint prostheses. *J R Soc Interface* 5:1263-1278, 2008.
17. Moskalewicz T, Seuss S, Boccaccini AR: Microstructure and properties of composite polyetheretherketone/Bioglass® coatings deposited on Ti-6Al-7Nb alloy for medical applications. *Applied Surface Science* 273:62-67, 2013.
18. Nakahara I, Takao M, Goto T, et al: Interfacial shear strength of bioactive-coated carbon fiber reinforced polyetheretherketone after in vivo implantation. *J Orthop Res* 30:1618-1625, 2012.
19. Javed F, Romanos GE: The role of primary stability for successful immediate loading of dental implants. A literature review. *J Dent* 38:612-620, 2010.
20. Marco F, Milena F, Gianluca G, et al: Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron* 36:630-644, 2005.
21. Bernhardt R, Kuhlisch E, Schulz MC, et al: Comparison of bone-implant contact and bone-implant volume between 2D-histological sections and 3D-SRmicroCT slices. *Eur Cell Mater* 23:237-247; discussion 247-238, 2012.
22. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, et al: Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 52:155-170, 1981.
23. Khan SN, Ramachandran M, Senthil Kumar S, et al: Osseointegration and more—A review of literature. *Indian Journal of Dentistry* 3:72-76, 2012.
24. Schenk RK, Buser D: Osseointegration: a reality. *Periodontol* 2000 17:22-35, 1998.
25. Elias CN, Rocha FA, Nascimento AL, et al: Influence of implant shape, surface morphology, surgical technique and bone quality on the primary stability of dental implants. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 16:169-180, 2012.
26. Albrektsson T: Hard tissue implant interface. *Aust Dent J* 53 Suppl 1:S34-38, 2008.
27. Albrektsson T, Zarb GA: Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. *Int J Prosthodont* 6:95-105, 1993.
28. Hsu JT, Huang HL, Tsai MT, et al: Effects of the 3D bone-to-implant contact and bone stiffness on the initial stability of a dental implant: micro-CT and resonance frequency analyses. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42:276-280, 2013.
29. Albrektsson T, Johansson C: Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 10 Suppl 2:S96-101, 2001.
30. Davies JE: Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 67:932-949, 2003.
31. Johannes Sabotta UW: *Lehrbuch Histologie*. 2003.

32. Hadjidakis DJ, Androulakis, II: Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 1092:385-396, 2006.
33. Coelho PG, Jimbo R: Osseointegration of metallic devices: Current trends based on implant hardware design. *Arch Biochem Biophys*, 2014.
34. Turner CH: Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone* 23:399-407, 1998.
35. Frost HM: The skeletal intermediary organization. *Metab Bone Dis Relat Res* 4:281-290, 1983.
36. Elias CN, Oshida Y, Lima JHC, et al: Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 1:234-242, 2008.
37. Listgarten MA: Soft and hard tissue response to endosseous dental implants. *Anat Rec* 245:410-425, 1996.
38. Javed F, Ahmed HB, Crespi R, et al: Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation. *Interv Med Appl Sci* 5:162-167, 2013.
39. Ferguson SJ, Langhoff JD, Voelter K, et al: Biomechanical comparison of different surface modifications for dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 23:1037-1046, 2008.
40. Albrektsson T, Sennerby L, Wennerberg A: State of the art of oral implants. *Periodontol* 2000 47:15-26, 2008.
41. Albrektsson T, Albrektsson B: Osseointegration of bone implants. A review of an alternative mode of fixation. *Acta Orthop Scand* 58:567-577, 1987.
42. Gupta A, Dhanraj M, Sivagami G: Status of surface treatment in endosseous implant: a literary overview. *Indian J Dent Res* 21:433-438, 2010.
43. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, et al: Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 23:844-854, 2007.
44. Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, et al: Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 88:579-596, 2009.
45. Joos U, Wiesmann HP, Szuwart T, et al: Mineralization at the interface of implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 35:783-790, 2006.
46. Wennerberg A, Albrektsson T: Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 20 Suppl 4:172-184, 2009.
47. Hahn B-D, Park D-S, Choi J-J, et al: Osteoconductive hydroxyapatite coated PEEK for spinal fusion surgery. *Applied Surface Science* 283:6-11, 2013.
48. Avila G, Misch K, Galindo-Moreno P, et al: Implant surface treatment using biomimetic agents. *Implant Dent* 18:17-26, 2009.

49. de Jonge LT, Leeuwenburgh SC, Wolke JG, et al: Organic-inorganic surface modifications for titanium implant surfaces. *Pharm Res* 25:2357-2369, 2008.
50. Sumner DR, Turner TM, Urban RM, et al: Locally delivered rhBMP-2 enhances bone ingrowth and gap healing in a canine model. *J Orthop Res* 22:58-65, 2004.
51. Chen C, Zhang S-M, Lee I-S: Immobilizing bioactive molecules onto titanium implants to improve osseointegration. *Surface and Coatings Technology* 228, Supplement 1:S312-S317, 2013.
52. Pearce AI, Richards RG, Milz S, et al: Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater* 13:1-10, 2007.
53. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, et al: Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* 139:663-670, 1998.
54. Thalji G, Cooper LF: Molecular assessment of osseointegration in vivo: a review of the current literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 28:e521-534, 2013.
55. Mouraret S, Hunter DJ, Bardet C, et al: Improving oral implant osseointegration in a murine model via Wnt signal amplification. *J Clin Periodontol* 41:172-180, 2014.
56. Manzano G, Herrero LR, Montero J: Comparison of clinical performance of zirconia implants and titanium implants in animal models: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 29:311-320, 2014.
57. Alghamdi HS, van den Beucken JJ, Jansen JA: Osteoporotic rat models for evaluation of osseointegration of bone implants. *Tissue Eng Part C Methods* 20:493-505, 2014.
58. Anil S, Cuijpers VM, Preethanath RS, et al: Osseointegration of oral implants after delayed placement in rabbits: a microcomputed tomography and histomorphometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 28:1506-1511, 2013.
59. Wennerberg A, Jimbo R, Stubinger S, et al: Nanostructures and hydrophilicity influence osseointegration: a biomechanical study in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res* 25:1041-1050, 2014.
60. Branemark R, Ohnrell LO, Skalak R, et al: Biomechanical characterization of osseointegration: an experimental in vivo investigation in the beagle dog. *J Orthop Res* 16:61-69, 1998.
61. Li LY, Zhou CY, Wei J, et al: [Quantitative analysis of nFA/PEEK implant interfaces in Beagle dogs]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 23:166-171, 2014.
62. Manresa C, Bosch M, Echeverria JJ: The comparison between implant stability quotient and bone-implant contact revisited: an experiment in Beagle dog. *Clin Oral Implants Res*, 2013.

63. Stadlinger B, Hennig M, Eckelt U, et al: Comparison of zirconia and titanium implants after a short healing period. A pilot study in minipigs. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 39:585-592, 2010.
64. Stricker A, Fleiner J, Dard M, et al: Evaluation of a new experimental model to study bone healing after ridge expansion with simultaneous implant placement - a pilot study in minipigs. *Clin Oral Implants Res*, 2013.
65. Durual S, Rieder P, Garavaglia G, et al: TiNOx coatings on roughened titanium and CoCr alloy accelerate early osseointegration of dental implants in minipigs. *Bone* 52:230-237, 2013.
66. Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Kessler P, et al: Bone regeneration in osseous defects using a resorbable nanoparticulate hydroxyapatite. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1626-1633, 2005.
67. Karaky AE, Sawair FA, Al-Karadsheh OA, et al: Antibiotic prophylaxis and early dental implant failure: a quasi-random controlled clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 4:31-38, 2011.
68. Tonetti MS: Risk factors for osseodisintegration. *Periodontol* 2000 17:55-62, 1998.
69. Liebschner MA: Biomechanical considerations of animal models used in tissue engineering of bone. *Biomaterials* 25:1697-1714, 2004.
70. Abdel-Haq J, Karabuda CZ, Arisan V, et al: Osseointegration and stability of a modified sand-blasted acid-etched implant: an experimental pilot study in sheep. *Clin Oral Implants Res* 22:265-274, 2011.
71. Plecko M, Sievert C, Andermatt D, et al: Osseointegration and biocompatibility of different metal implants--a comparative experimental investigation in sheep. *BMC Musculoskelet Disord* 13:32, 2012.
72. Martini L, Fini M, Giavaresi G, et al: Sheep model in orthopedic research: a literature review. *Comp Med* 51:292-299, 2001.
73. Haas R, Baron M, Zechner W, et al: Porous hydroxyapatite for grafting the maxillary sinus in sheep: comparative pullout study of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 18:691-696, 2003.
74. Trisi P, Todisco M, Consolo U, et al: High versus low implant insertion torque: a histologic, histomorphometric, and biomechanical study in the sheep mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 26:837-849, 2011.
75. Ernst S, Stubinger S, Schupbach P, et al: Comparison of two dental implant surface modifications on implants with same macrodesign: an experimental study in the pelvic sheep model. *Clin Oral Implants Res*, 2014.
76. Stubinger S, Mosch I, Robotti P, et al: Histological and biomechanical analysis of porous additive manufactured implants made by direct metal laser sintering: a pilot study in sheep. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 101:1154-1163, 2013.
77. Stubinger S, Biermeier K, Bachi B, et al: Comparison of Er:YAG laser, piezoelectric, and drill osteotomy for dental implant site preparation: a

- biomechanical and histological analysis in sheep. *Lasers Surg Med* 42:652-661, 2010.
78. Stubinger S, Waser J, Hefti T, et al: Evaluation of local cancellous bone amelioration by poly-l-dl-lactide copolymers to improve primary stability of dental implants: a biomechanical study in sheep. *Clin Oral Implants Res*, 2014.
79. Klijn RJ, Meijer GJ, Bronkhorst EM, et al: Sinus floor augmentation surgery using autologous bone grafts from various donor sites: a meta-analysis of the total bone volume. *Tissue Eng Part B Rev* 16:295-303, 2010.
80. Mehlman MA, Pfitzer EA, Scala RA: A report on methods to reduce, refine and replace animal testing in industrial toxicology laboratories. *Cell Biol Toxicol* 5:349-358, 1989.
81. Cai J, Zeng D: Sample size/power calculation for case-cohort studies. *Biometrics* 60:1015-1024, 2004.
82. Archibald CP, Lee HP: Sample size estimation for clinicians. *Ann Acad Med Singapore* 24:328-332, 1995.
83. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, et al: Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 25:889-902, 1991.
84. Suska F, Omar O, Emanuelsson L, et al: Enhancement of CRF-PEEK osseointegration by plasma-sprayed hydroxyapatite: A rabbit model. *J Biomater Appl* 29:234-242, 2014.
85. Nakahara I, Takao M, Bandoh S, et al: In vivo implant fixation of carbon fiber-reinforced PEEK hip prostheses in an ovine model. *J Orthop Res* 31:485-492, 2013.
86. Wang L, He S, Wu X, et al: Polyetheretherketone/nano-fluorohydroxyapatite composite with antimicrobial activity and osseointegration properties. *Biomaterials* 35:6758-6775, 2014.

5 Abkürzungsverzeichnis

PEEK	Polyetheretherketon
CRF-PEEK	carbon-fiber reinforced polyetheretherketone
BIC	Bonet To Implant Contact
sog.	Sogenannte
ISQ	Implantats Stabilitäts Quotient
μCT	Micro Computer Tomograph
R	Rechts
L	Links
N	Newton
IS	Implantatoberfläche
IV	Implantatvolumen
BV/TV	Knochendichte
NB	New Bone
OB	Old Bone
ST	Soft Tissue
px	Pixel
v.a	vor allem
BV	Bone Volume = Knochensubstanz
TV	Total Volume = Gesamtvolumen des Knochens

6 Anhang

6.1 Implantationsschema

Tab. 1: Implantationsschema mit Bohrlochgröße in mm

		rechtes Becken								
Schaf 1	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	Ref 1	Ref2	A	B	C	D	Ref1	Ref2	A
	Bohrloch mm	5	5	5	5	4.85	4.85	5	5	5
		linkes Becken								
Schaf 2	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	B	C	D	Ref1	Ref2	A	B	C	D
	Bohrloch mm	5	4.85	4.85	5	5	5	5	4.85	4.85
		rechtes Becken								
Schaf 3	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	D	Ref1	Ref2	A	B	C	D	Ref1	Ref2
	Bohrloch mm	5	5	5	5	5	4.85	4.85	5	5
		linkes Becken								
Schaf 4	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	A	B	C	D	Ref 1	Ref2	A	B	C
	Bohrloch mm	5	5	4.85	4.85	5	5	5	5	5
		rechtes Becken								
Schaf 5	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	C	D	Ref1	Ref2	A	B	C	D	Ref 1
	Bohrloch mm	4.85	4.85	5	5	5	5	4.85	4.85	5
		linkes Becken								
Schaf 6	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	Ref2	A	B	C	D	Ref1	Ref2	A	B
	Bohrloch mm	5	5	5	4.85	4.85	5	5	5	5
		linkes Becken								
Schaf 7	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	Ref1	Ref2	A	B	C	D	Ref 1	Ref2	A
	Bohrloch mm	5	5	5	5	4.85	4.85	5	5	5
		rechtes Becken								
Schaf 8	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	A	B	C	D	Ref1	Ref2	A	B	C
	Bohrloch mm	5	5	4.85	4.85	5	5	5	5	4.85
		linkes Becken								
Schaf 9	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	D	Ref1	Ref2	A	B	C	D	Ref 1	Ref2
	Bohrloch mm	4.85	5	5	5	5	4.85	4.85	5	5
		rechtes Becken								
Schaf 10	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	Ref2	A	B	C	D	Ref1	Ref2	A	B
	Bohrloch mm	5	5	5	4.85	4.85	5	5	5	5
		linkes Becken								
Schaf 11	Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Implantat	C	D	Ref1	Ref2	A	B	C	D	Ref1
	Bohrloch mm	4.85	4.85	5	5	5	5	4.85	4.85	5
		rechtes Becken								

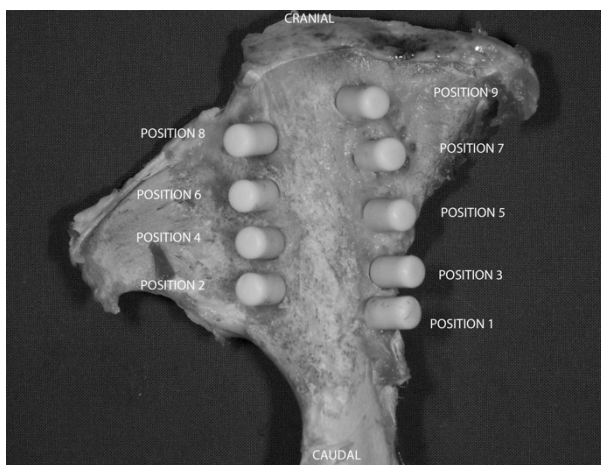


Abb. 1: Anordnung der Implantate auf dem Beckenknochen

6.1.1 Pull Out Rohdaten

Tab. 2: Pull Out Werte nach 2 und 12 Wochen Coating A [N]

		Sample	Max Force [N]	Comment
Coating A	2 Weeks	'2601-L6'	265	
		'2601-R9'	190	
		'2602-L1'	252	
		'2602-L7'	296	
		'2603-L2'	89	
		'2603-L8'	275	
	12 Weeks	'2604-L3'	758	Implant-Coating interface failure
		'2604-L9'	796	
		'2605-L4'	1216	
		'2605-R7'	627	
		'2606-L5'	804	
		'2606-R8'	718	

Tab. 3: Pull Out Werte nach 2 und 12 Wochen Coating B [N]

		Sample	Max Force [N]	Comment
Coating B	2 Weeks	'2601-L1'	447	
		'2601-L7'	355	
		'2602-L2'	396	
		'2602-L8'	394	
		'2603-L3'	232	
		'2603-L9'	163	
	12 Weeks	'2604-L4'	1417	Implant failure Implant failure Implant failure
		'2604-R7'	1175	
		'2605-L5'	764	
		'2605-R8'	1389	
		'2606-L6'	1538	
		'2606-R9'	786	

Tab. 4: Pull Out Werte nach 2 und 12 Wochen Coating C [N]

		Sample	Max Force [N]	Comment
Coating C	2 Weeks	'2601-L2'	62	
		'2601-L8'	303	
		'2602-L3'	225	
		'2602-L9'	98	
		'2603-L4'	41	
		'2603-R7'	21	
	12 Weeks	'2604-L5'	849	Implant failure
		'2604-R8'	924	
		'2605-L6'	1351	
		'2605-R9'	667	
		'2606-L1'	1019	
		'2606-L7'	761	

Tab. 5: Pull Out Werte nach 2 und 12 Wochen Coating D [N]

		Sample	Max Force [N]	Comment
Coating D	2 Weeks	'2601-L3'	329	
		'2601-L9'	386	
		'2602-L4'	534	
		'2602-R7'	337	
		'2603-L5'	281	
		'2603-R8'	361	
	12 Weeks	'2604-L6'	1535	Implant failure
		'2604-R9'	1371	Implant failure
		'2605-L1'	1055	Implant cutted, Implant failure
		'2605-L7'	821	
		'2606-L2'	1494	Implant failure
		'2606-L8'	1226	Implant failure

Tab. 6: Pull Out Werte nach 2 und 12 Wochen Coating Referenz 1 [N]

		Sample	Max Force [N]	Comment
Coating REF1	2 Weeks	'2601-L4'	68	
		'2601-R7'	12	
		'2602-L5'	24	
		'2602-R8'	42	
		'2603-R9'	24	
		'2603-L6'		Implant loose before testing
	12 Weeks	'2604-L1'	31	
		'2604-L7'	51	
		'2605-L2'	55	
		'2605-L8'	11	
		'2606-L3'	23	
		'2606-L9'	11	

Tab. 7: Pull Out Werte nach 2 und 12 Wochen Coating Referenz 2 [N]

		Sample	Max Force [N]	Comment
Coating REF2	2 Weeks	'2601-L5'	123	
		'2601-R8'	24	
		'2602-L6'	23	
		'2602-R9'	69	
		'2603-L1'	37	
		'2603-L7'	19	
	12 Weeks	'2604-L2'	68	
		'2604-L8'	45	
		'2605-L3'	64	
		'2605-L9'	29	
		'2606-L4'	13	
		'2606-R7'	13	

6.1.2 BIC Rohdaten

Tab. 8: Rohdaten BIC nach 2 und 12 Wochen in Millimeter und Prozent

Animal ID	Position	Woche	Implantat	Cortex BIC %	Spongiosa %	Gesamt BIC %
26.01	R1	2	Ref1	85.43	25.20	25.79
26.01	R2	2	Ref2	100.00	26.45	34.17
26.01	R3	2	A	100.00	26.66	34.56
26.01	R4	2	B	2.99	5.74	5.45
26.01	R5	2	C	100.00	12.32	22.69
26.01	R6	2	D	7.14	10.21	9.91
26.02	R1	2	D	9.24	10.08	9.84
26.02	R2	2	Ref1	100.00	40.47	49.95
26.02	R3	2	Ref2	83.88	32.19	41.16
26.02	R4	2	A	86.30	19.82	29.36
26.02	R5	2	B	6.54	3.41	3.90
26.02	R6	2	C	4.26	5.75	5.57
26.03	R1	2	C	12.90	3.07	4.91
26.03	R2	2	D	52.38	7.48	11.17
26.03	R3	2	Ref1	10.90	37.20	41.87
26.03	R4	2	Ref2	42.60	0.00	3.19
26.03	R5	2	A	44.14	11.02	14.36
26.03	R6	2	B	59.14	9.55	13.02
26.04	R1	12	B	100.00	38.68	54.61
26.04	R2	12	C	100.00	38.34	47.91
26.04	R3	12	D	100.00	86.38	89.05
26.04	R4	12	Ref1	100.00	74.42	66.90
26.04	R5	12	Ref2	79.58	36.07	43.77
26.04	R6	12	A	88.89	68.84	82.73
26.05	R1	12	A	51.40	45.65	47.14
26.05	R2	12	B	100.00	66.75	77.65
26.05	R3	12	C	82.04	25.06	32.83
26.05	R4	12	D	74.53	73.79	73.95
26.05	R5	12	Ref1	48.75	57.47	64.27
26.05	R6	12	Ref2	46.82	31.61	33.65
26.06	R1	12	Ref2	13.34	23.04	20.35
26.06	R2	12	A	30.52	51.80	47.56
26.06	R3	12	B	100.00	33.25	43.86
26.06	R4	12	C	48.96	24.15	27.80
26.06	R5	12	D	66.58	40.67	44.44
26.06	R6	12	Ref1	86.38	65.79	68.64

6.1.3 Histomorphometrie Rohdaten

Tab. 9: Rohdaten Histomorphometrie nach 2 und 12 Wochen in Pixel und Prozent (Teil 1/3)

Beschriftung Bild	Pixel insgesamt gemessen	Impalantat [px]	Implantat [%]	Maturer Knochen [px]	Maturer Knochen [%]	Neuer Knochen [px]	Neuer Knochen [%]	Knochen mark [px]	Knochen mark [%]
26.01_HD03_ti1_R1_t2w_i.tif	47120	0	0	16653	35.34	4249	9.02	26218	55.64
26.01_HD03_ti1_R1_t2w_s.tif	47120	0	0	23671	50.24	4430	9.40	19019	40.36
26.01_HD04_ti1_R1_t2w_i.tif	47120	0	0	14099	29.92	1868	3.96	31153	66.11
26.01_HD04_ti1_R1_t2w_s.tif	47117	0	0	13170	27.95	2982	6.33	30965	65.72
26.01_HD03_ti2_R2_t2w_i.tif	47119	5361	11.38	22481	47.71	0	0.00	19277	40.91
26.01_HD03_ti2_R2_t2w_s.tif	47120	0	0.00	41427	87.92	0	0.00	5693	12.08
26.01_HD04_ti2_R2_t2w_i.tif	47120	2053	4.36	10950	23.24	4279	9.08	29838	63.32
26.01_HD04_ti2_R2_t2w_s.tif	47119	0	0.00	10576	22.45	1151	2.44	35392	75.11
26.01_HD01_tiA_R3_t2w_i.tif	47104	0	0.00	16921	35.92	706	1.50	29477	62.58
26.01_HD01_tiA_R3_t2w_s.tif	47120	0	0.00	9839	20.88	1625	3.45	35656	75.67
26.01_HD02_tiA_R3_t2w_i.tif	47114	0	0.00	8070	17.13	1757	3.73	37287	79.14
26.01_HD02_tiA_R3_t2w_s.tif	47118	0	0.00	3866	8.20	1005	2.13	42247	89.66
26.01_HD01_tiB_R4_t2w_i.tif	47114	8759	18.59	14414	30.59	674	1.43	23267	49.38
26.01_HD01_tiB_R4_t2w_s.tif	47120	0	0.00	37172	78.89	0	0.00	9948	21.11
26.01_HD02_tiB_R4_t2w_i.tif	47120	6543	13.89	13557	28.77	0	0.00	27020	57.34
26.01_HD02_tiB_R4_t2w_s.tif	47118	0	0.00	7665	16.27	793	1.68	38660	82.05
26.01_HD01_tiC_R5_t2w_i.tif	47116	3998	8.49	8491	18.02	1169	2.48	33458	71.01
26.01_HD01_tiC_R5_t2w_s.tif	47120	0	0.00	7190	15.26	1547	3.28	38383	81.46
26.01_HD02_tiC_R5_t2w_i.tif	47116	2624	5.57	5220	11.08	7174	15.23	32098	68.13
26.01_HD02_tiC_R5_t2w_s.tif	47120	0	0.00	4951	10.51	2779	5.90	39390	83.60
26.01_HD01_tiD_R6_t2w_i.tif	47115	3272	6.94	9806	20.81	647	1.37	33390	70.87
26.01_HD01_tiD_R6_t2w_s.tif	47120	0	0.00	7028	14.92	3499	7.43	36593	77.66
26.01_HD02_tiD_R6_t2w_i.tif	47119	5492	11.66	23277	49.40	127	0.27	18223	38.67
26.01_HD02_tiD_R6_t2w_s.tif	47109	0	0.00	20375	43.25	154	0.33	26580	56.42
26.02_HD01_tiD_R1_t2w_i.tif	47120	3187	6.76	6720	14.26	2160	4.58	35053	74.39
26.02_HD01_tiD_R1_t2w_s.tif	47120	0	0.00	9603	20.38	0	0.00	37517	79.62
26.02_HD02_tiD_R1_t2w_i.tif	47119	3404	7.22	6337	13.45	5935	12.60	31443	66.73
26.02_HD02_tiD_R1_t2w_s.tif	47120	0	0.00	10256	21.77	2211	4.69	34653	73.54
26.02_HD01_ti1_R2_t2w_i.tif	47120	0	0.00	20372	43.23	1361	2.89	25387	53.88
26.02_HD01_ti1_R2_t2w_s.tif	47120	0	0.00	16632	35.30	4165	8.84	26323	55.86
26.02_HD02_ti1_R2_t2w_i.tif	47119	0	0.00	27760	58.91	3638	7.72	15721	33.36
26.02_HD02_ti1_R2_t2w_s.tif	47120	0	0.00	19804	42.03	2407	5.11	24909	52.86
26.02_HD01_ti2_R3_t2w_i.tif	47120	4234	8.99	23733	50.37	1429	3.03	17724	37.61
26.02_HD01_ti2_R3_t2w_s.tif	47118	0	0.00	12486	26.50	2775	5.89	31857	67.61
26.02_HD02_ti2_R3_t2w_i.tif	47120	2127	4.51	15618	33.15	5284	11.21	24091	51.13
26.02_HD02_ti2_R3_t2w_s.tif	47120	0	0.00	428	0.91	716	1.52	45976	97.57
26.02_HD01_tiA_R4_t2w_i.tif	47120	3197	6.78	15717	33.36	2963	6.29	25243	53.57
26.02_HD01_tiA_R4_t2w_s.tif	47120	0	0.00	13655	28.98	2125	4.51	31340	66.51
26.02_HD02_tiA_R4_t2w_i.tif	47120	0	0.00	22702	48.18	2179	4.62	22239	47.20
26.02_HD02_tiA_R4_t2w_s.tif	47120	0	0.00	38598	81.91	2309	4.90	6213	13.19
26.02_HD01_tiB_R5_t2w_i.tif	47119	4649	9.87	6853	14.54	1958	4.16	33659	71.43
26.02_HD01_tiB_R5_t2w_s.tif	47120	0	0.00	16216	34.41	2849	6.05	28055	59.54
26.02_HD02_tiB_R5_t2w_i.tif	47120	7570	16.07	14243	30.23	1204	2.56	24103	51.15
26.02_HD02_tiB_R5_t2w_s.tif	47120	0	0.00	23651	50.19	4909	10.42	18560	39.39
26.02_HD01_tiC_R6_t2w_i.tif	47114	4958	10.52	7578	16.08	2179	4.62	32399	68.77
26.02_HD01_tiC_R6_t2w_s.tif	47118	0	0.00	21899	46.48	2629	5.58	22590	47.94
26.02_HD02_tiC_R6_t2w_i.tif	47117	4628	9.82	11095	23.55	952	2.02	30442	64.61
26.02_HD02_tiC_R6_t2w_s.tif	47120	0	0.00	12152	25.79	4928	10.46	30040	63.75

Tab. 10: Rohdaten Histomorphometrie nach 2 und 12 Wochen in Pixel und Prozent (Teil 2/3)

Beschriftung Bild	Pixel insgesamt gemessen	Implantat [px]	Implantat [%]	Maturer Knochen [px]	Maturer Knochen [%]	Neuer Knochen [px]	Neuer Knochen [%]	Knochen mark [px]	Knochen mark [%]
26.03_HD01_tiC_R1_t2w_i.tif	47120	6367	13.51	6522	13.84	3458	7.34	30773	65.31
26.03_HD01_tiC_R1_t2w_s.tif	47120	0	0.00	8972	19.04	4885	10.37	33263	70.59
26.03_HD02_tiC_R1_t2w_i.tif	47120	3357	7.12	5908	12.54	0	0.00	37855	80.34
26.03_HD02_tiC_R1_t2w_s.tif	47119	0	0.00	8504	18.05	2517	5.34	36098	76.61
26.03_HD01_tiD_R2_t2w_i.tif	47120	6132	13.01	10778	22.87	1202	2.55	29008	61.56
26.03_HD01_tiD_R2_t2w_s.tif	47120	0	0.00	16589	35.21	4272	9.07	26259	55.73
26.03_HD02_tiD_R2_t2w_i.tif	47120	4744	10.07	414	0.88	0	0.00	41962	89.05
26.03_HD02_tiD_R2_t2w_s.tif	47116	0	0.00	6162	13.08	3711	7.88	37243	79.05
26.03_HD01_ti2_R4_t2w_i.tif	47120	8023	17.03	2721	5.77	1118	2.37	35258	74.83
26.03_HD01_ti2_R4_t2w_s.tif	47120	0	0.00	10636	22.57	4460	9.47	32024	67.96
26.03_HD02_ti2_R4_t2w_i.tif	47120	591	1.25	1337	2.84	618	1.31	44574	94.60
26.03_HD02_ti2_R4_t2w_s.tif	47120	0	0.00	10877	23.08	5311	11.27	30932	65.65
26.03_HD01_tiA_R5_t2w_i.tif	47120	1543	3.27	9094	19.30	10169	21.58	26314	55.84
26.03_HD01_tiA_R5_t2w_s.tif	47118	0	0.00	13190	27.99	3389	7.19	30539	64.81
26.03_HD02_tiA_R5_t2w_i.tif	47120	0	0.00	20597	43.71	8351	17.72	18172	38.57
26.03_HD02_tiA_R5_t2w_s.tif	47119	0	0.00	7471	15.86	2378	5.05	37270	79.10
26.03_HD01_tiB_R6_t2w_i.tif	47118	769	1.63	8477	17.99	6714	14.25	31158	66.13
26.03_HD01_tiB_R6_t2w_s.tif	47119	0	0.00	10177	21.60	5166	10.96	31776	67.44
26.03_HD02_tiB_R6_t2w_i.tif	47120	190	0.40	10872	23.07	12657	26.86	23401	49.66
26.03_HD02_tiB_R6_t2w_s.tif	47120	0	0.00	12391	26.30	2217	4.71	32512	69.00
26.04_HD01_tiB_R1_t12w_i.tif	47119	121	0.26	23860	50.64	1905	4.04	21233	45.06
26.04_HD01_tiB_R1_t12w_s.tif	47111	0	0.00	12822	27.22	6621	14.05	27668	58.73
26.04_HD02_tiB_R1_t12w_i.tif	47120	323	0.69	7191	15.26	0	0.00	39606	84.05
26.04_HD02_tiB_R1_t12w_s.tif	47120	0	0.00	7911	16.79	4485	9.52	34724	73.69
26.04_HD01_tiC_R2_t12w_i.tif	47120	91	0.19	20659	43.84	0	0.00	26370	55.96
26.04_HD01_tiC_R2_t12w_s.tif	47119	0	0.00	15960	33.87	10124	21.49	21035	44.64
26.04_HD02_tiC_R2_t12w_i.tif	47120	0	0.00	37547	79.68	0	0.00	9573	20.32
26.04_HD02_tiC_R2_t12w_s.tif	47119	0	0.00	10723	22.76	10920	23.18	25476	54.07
26.04_HD01_tiD_R3_t12w_i.tif	47120	1187	2.52	17304	36.72	18384	39.02	10245	21.74
26.04_HD01_tiD_R3_t12w_s.tif	47120	0	0.00	12083	25.64	12535	26.60	22502	47.75
26.04_HD02_tiD_R3_t12w_i.tif	47120	3466	7.36	21497	45.62	0	0.00	22157	47.02
26.04_HD02_tiD_R3_t12w_s.tif	47120	0	0.00	1972	4.19	6753	14.33	38395	81.48
26.04_HD01_ti1_R4_t12w_i.tif	47117	0	0.00	5713	12.13	17660	37.48	23744	50.39
26.04_HD01_ti1_R4_t12w_s.tif	47119	0	0.00	10596	22.49	7332	15.56	29191	61.95
26.04_HD02_ti1_R4_t12w_i.tif	47119	0	0.00	21164	44.92	10418	22.11	15537	32.97
26.04_HD02_ti1_R4_t12w_s.tif	47120	0	0.00	19122	40.58	16268	34.52	11730	24.89
26.04_HD01_ti2_R5_t12w_i.tif	47120	0	0.00	13548	28.75	8613	18.28	24959	52.97
26.04_HD01_ti2_R5_t12w_s.tif	47118	0	0.00	17336	36.79	18768	39.83	11014	23.38
26.04_HD02_ti2_R5_t12w_i.tif	47116	0	0.00	10218	21.69	14223	30.19	22675	48.13
26.04_HD02_ti2_R5_t12w_s.tif	47120	0	0.00	13154	27.92	8297	17.61	25669	54.48
26.04_HD01_tiA_R6_t12w_i.tif	47120	830	1.76	14864	31.54	14771	31.35	16655	35.35
26.04_HD01_tiA_R6_t12w_s.tif	47120	0	0.00	11802	25.05	11022	23.39	24296	51.56
26.04_HD02_tiA_R6_t12w_i.tif	47120	0	0.00	13862	29.42	13201	28.02	20057	42.57
26.04_HD02_tiA_R6_t12w_s.tif	47119	0	0.00	22480	47.71	5121	10.87	19518	41.42
26.05_HD01_tiA_R1_t12w_i.tif	47120	191	0.41	9882	20.97	5020	10.65	32027	67.97
26.05_HD01_tiA_R1_t12w_s.tif	47119	0	0.00	8130	17.25	7937	16.84	31052	65.90
26.05_HD02_tiA_R1_t12w_i.tif	47120	0	0.00	8787	18.65	18853	40.01	19480	41.34
26.05_HD02_tiA_R1_t12w_s.tif	47120	0	0.00	9821	20.84	6867	14.57	30432	64.58
26.05_HD01_tiB_R2_t12w_i.tif	47120	225	0.48	6405	13.59	23381	49.62	17109	36.31
26.05_HD01_tiB_R2_t12w_s.tif	47120	0	0.00	25162	53.40	12386	26.29	9572	20.31
26.05_HD02_tiB_R2_t12w_i.tif	47120	0	0.00	6428	13.64	17128	36.35	23564	50.01
26.05_HD02_tiB_R2_t12w_s.tif	47120	0	0.00	4861	10.32	5601	11.89	36658	77.80
26.05_HD01_tiC_R3_t12w_i.tif	47120	0	0.00	14228	30.20	7963	16.90	24929	52.91
26.05_HD01_tiC_R3_t12w_s.tif	47120	0	0.00	19751	41.92	11145	23.65	16224	34.43
26.05_HD02_tiC_R3_t12w_i.tif	47120	247	0.52	6085	12.91	9974	21.17	30814	65.39
26.05_HD02_tiC_R3_t12w_s.tif	47120	0	0.00	6659	14.13	4200	8.91	36261	76.95
26.05_HD01_tiD_R4_t12w_i.tif	47120	592	1.26	15977	33.91	5262	11.17	25289	53.67
26.05_HD01_tiD_R4_t12w_s.tif	47120	0	0.00	7183	15.24	8501	18.04	31436	66.71
26.05_HD02_tiD_R4_t12w_i.tif	47116	0	0.00	9092	19.30	17589	37.33	20435	43.37
26.05_HD02_tiD_R4_t12w_s.tif	47120	0	0.00	13898	29.49	5991	12.71	27231	57.79
26.05_HD01_ti1_R5_t12w_i.tif	47120	0	0.00	3282	6.97	27512	58.39	16326	34.65
26.05_HD01_ti1_R5_t12w_s.tif	47120	0	0.00	14552	30.88	6324	13.42	26244	55.70
26.05_HD02_ti1_R5_t12w_i.tif	47116	0	0.00	5218	11.07	7347	15.59	34551	73.33
26.05_HD02_ti1_R5_t12w_s.tif	47120	0	0.00	2164	4.59	746	1.58	44210	93.82
26.05_HD01_ti2_R6_t12w_i.tif	47120	0	0.00	6894	14.63	16992	36.06	23234	49.31
26.05_HD01_ti2_R6_t12w_s.tif	47120	0	0.00	9116	19.35	15088	32.02	22916	48.63
26.05_HD02_ti2_R6_t12w_i.tif	47120	0	0.00	23874	50.67	0	0.00	23246	49.33
26.05_HD02_ti2_R6_t12w_s.tif	47120	0	0.00	8263	17.54	9182	19.49	29675	62.98

Tab. 11 Rohdaten Histomorphometrie nach 2 und 12 Wochen in Pixel und Prozent (Teil 3/3)

Beschriftung Bild	Pixel insgesamt gemessen	Implantat [px]	Implantat [%]	Maturer Knochen [px]	Maturer Knochen [%]	Neuer Knochen [px]	Neuer Knochen [%]	Knochen mark [px]	Knochen mark [%]
26.06_HD01_ti2_R1_t12w_i.tif	47120	642	1.36	11004	23.35	15803	33.54	19671	41.75
26.06_HD01_ti2_R1_t12w_s.tif	47119	0	0.00	3151	6.69	6283	13.33	37685	79.98
26.06_HD02_ti2_R1_t12w_i.tif	47120	0	0.00	10533	22.35	7235	15.35	29352	62.29
26.06_HD02_ti2_R1_t12w_s.tif	47120	0	0.00	15789	33.51	9754	20.70	21577	45.79
26.06_HD01_tiA_R2_t12w_i.tif	47120	0	0.00	16844	35.75	10979	23.30	19297	40.95
26.06_HD01_tiA_R2_t12w_s.tif	47119	0	0.00	13816	29.32	7639	16.21	25664	54.47
26.06_HD02_tiA_R2_t12w_i.tif	47120	0	0.00	12034	25.54	17040	36.16	18046	38.30
26.06_HD02_tiA_R2_t12w_s.tif	47119	0	0.00	3477	7.38	4410	9.36	39232	83.26
26.06_HD01_tiB_R3_t12w_i.tif	47120	3085	6.55	13090	27.78	3492	7.41	27453	58.26
26.06_HD01_tiB_R3_t12w_s.tif	47120	0	0.00	8352	17.72	7469	15.85	31299	66.42
26.06_HD02_tiB_R3_t12w_i.tif	47120	2046	4.34	5741	12.18	7180	15.24	32153	68.24
26.06_HD02_tiB_R3_t12w_s.tif	47120	0	0.00	4281	9.09	2776	5.89	40063	85.02
26.06_HD01_tiC_R4_t12w_i.tif	47120	1809	3.84	9656	20.49	804	1.71	34851	73.96
26.06_HD01_tiC_R4_t12w_s.tif	47119	0	0.00	10136	21.51	8653	18.36	28330	60.12
26.06_HD02_tiC_R4_t12w_i.tif	47120	0	0.00	11978	25.42	5798	12.30	29344	62.28
26.06_HD02_tiC_R4_t12w_s.tif	47120	0	0.00	21481	45.59	9886	20.98	15753	33.43
26.06_HD01_tiD_R5_t12w_i.tif	47120	695	1.47	8800	18.68	10430	22.13	27195	57.71
26.06_HD01_tiD_R5_t12w_s.tif	47120	0	0.00	4589	9.74	5331	11.31	37200	78.95
26.06_HD02_tiD_R5_t12w_i.tif	47119	0	0.00	12917	27.41	18882	40.07	15320	32.51
26.06_HD02_tiD_R5_t12w_s.tif	47120	0	0.00	6455	13.70	4813	10.21	35852	76.09
26.06_HD01_ti1_R6_t12w_i.tif	47120	0	0.00	19979	42.40	2807	5.96	24334	51.64
26.06_HD01_ti1_R6_t12w_s.tif	47118	0	0.00	21942	46.57	0	0.00	25176	53.43
26.06_HD02_ti1_R6_t12w_i.tif	47120	0	0.00	22085	46.87	10713	22.74	14322	30.39
26.06_HD02_ti1_R6_t12w_s.tif	47118	0	0.00	16108	34.19	8978	19.05	22032	46.76

6.2 Abbildungen und Grafiken

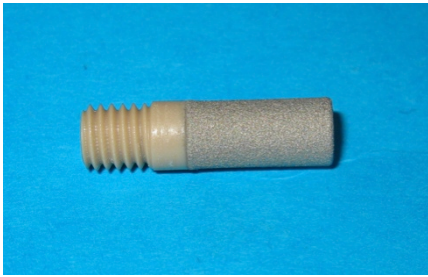


Abb. 2: Coating A, Titan, niedrige Rauigkeit



Abb. 3: Coating B, Titan, medium Rauigkeit



Abb. 4: Coating C, Titan, hohe Rauigkeit



Abb. 5: Coating D, Titan und Hydroxyapatite

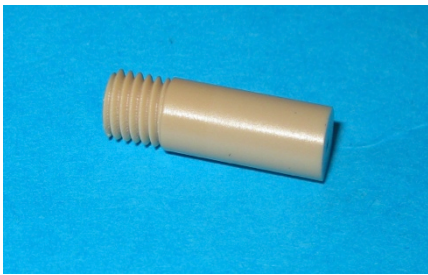


Abb. 6: Referenz 1, PEEK ohne Beschichtung



Abb. 7: Referenz 2, CRF-PEEK ohne Beschichtung



Abb. 8: OP Lagerung des Schafes



Abb. 9: Insertion der Implantate intra OP

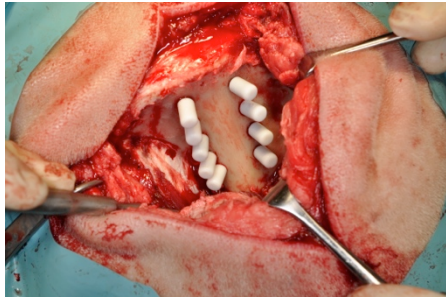


Abb. 10: Implantate im Beckenknochen mit Schutzkappe



Abb. 11: freigelegte Implantate im Beckenknochen nach Schlachtung



Abb. 12: Röntgen Beckenknochen post mortem, dorso-ventral



Abb. 13: Röntgen Beckenknochen post mortem, medio-lateral



Abb. 14: Pull-Out Maschine, Auszugsrichtung nach oben

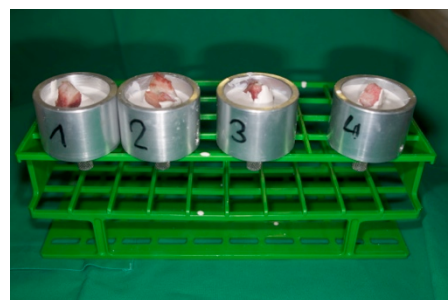


Abb. 15: Knochenproben mit einzelnen Implantaten in Zahnzement eingebettet

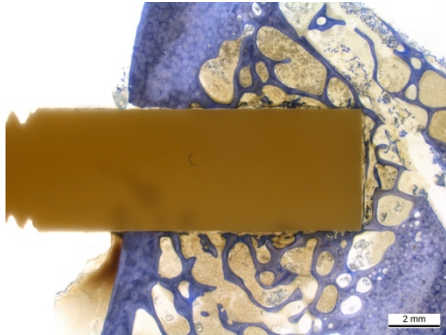


Abb. 16: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Referenz 1, 2 Wochen

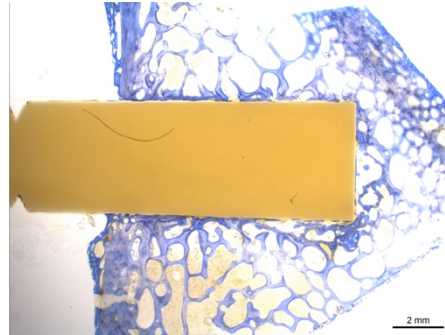


Abb. 17: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Referenz 1, 12 Wochen

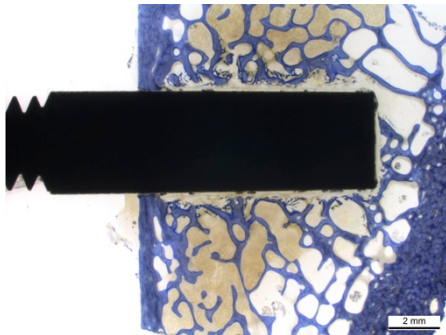


Abb. 18: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Referenz 2, 2 Wochen

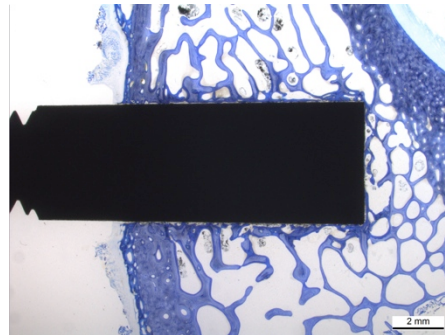


Abb. 19: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Referenz 2, 12 Wochen

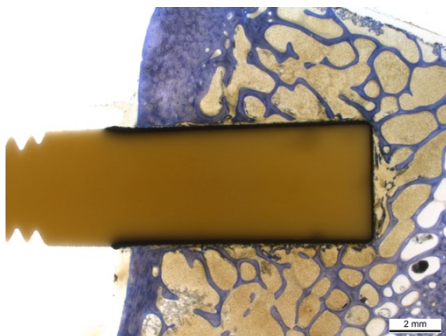


Abb. 20: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Coating A, 2 Wochen

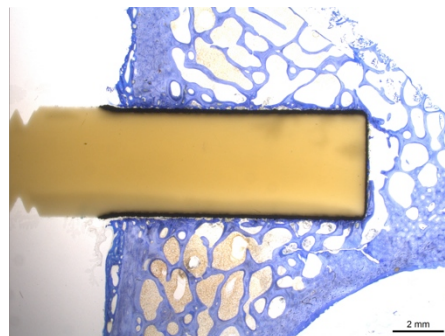
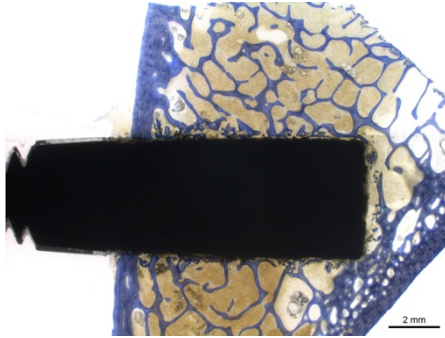
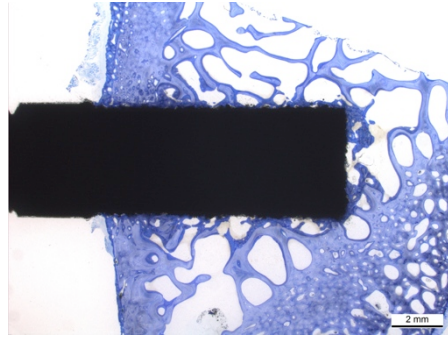


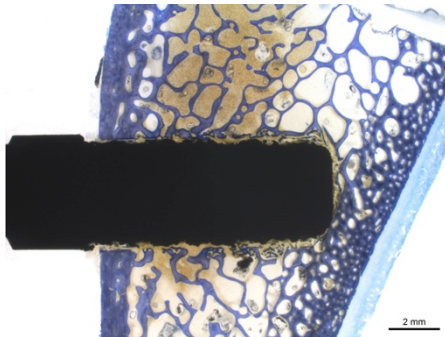
Abb. 21 Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Coating A, 12 Wochen



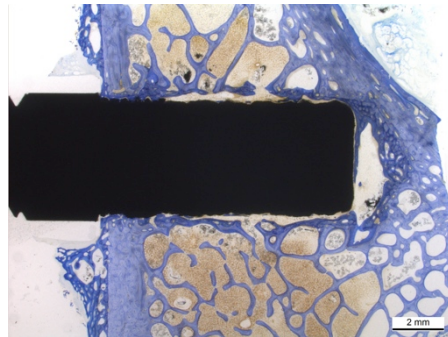
**Abb. 22: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Coating B, 2 Wochen**



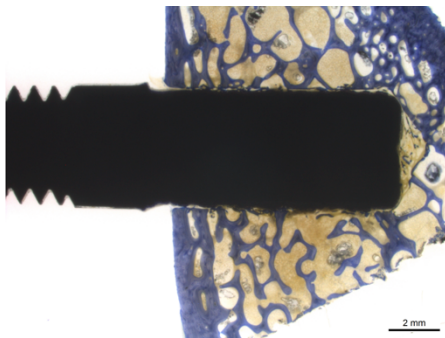
**Abb. 23: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau,)
Coating B, 12 Wochen**



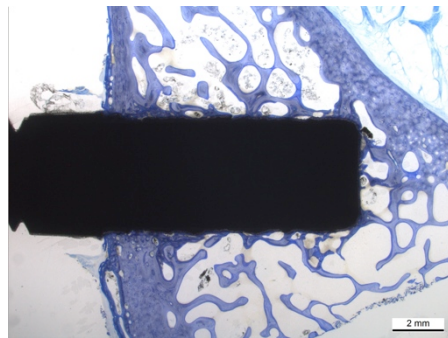
**Abb. 24: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Coating C, 2 Wochen**



**Abb. 25: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Coating C, 12 Wochen**



**Abb. 26: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Coating D, 2 Wochen**



**Abb. 27: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau)
Coating D, 12 Wochen**

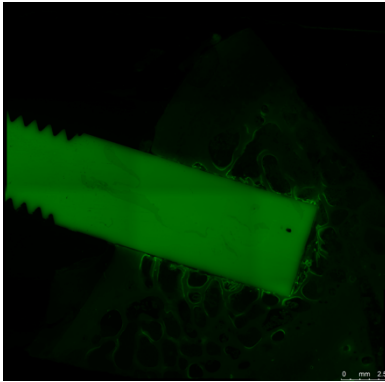


Abb.28: Fluoreszenz (Calceingrün,) Referenz 1, 2 Wochen

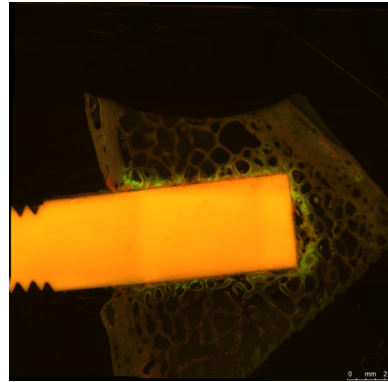


Abb. 29: Fluoreszenz (Calceingrün, Xelenol-Orange, Oxytetracyclin;) Referenz 1, 12 Wochen

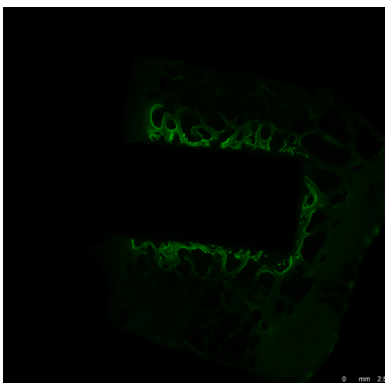


Abb. 30: Fluoreszenz (Calceingrün) Referenz 2, 2 Woche

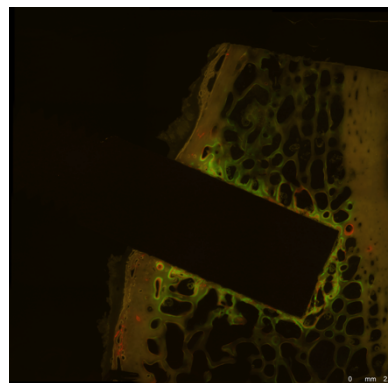


Abb. 31: Fluoreszenz (Calceingrün, Xelenol-Orange, Oxytetracyclin) Referenz 2, 12 Woche

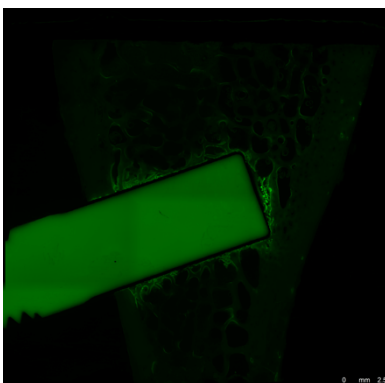


Abb. 32: Fluoreszenz (Calceingrün) Coating A, 2 Wochen

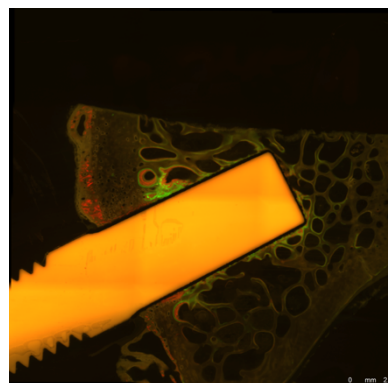


Abb. 33: Fluoreszenz (Calceingrün, Xelenol-Orange, Oxytetracyclin) Coating A, 12 Wochen

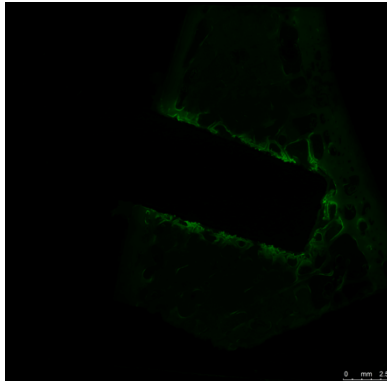


Abb. 34: Fluoreszenz (Calceingrün) Coating B, 2 Wochen

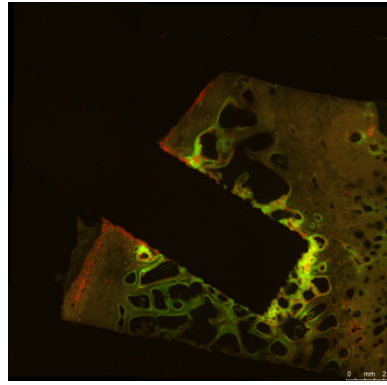


Abb. 35: Fluoreszenz (Calceingrün, Xelenol-Orange, Oxytetracyclin) Coating B, 12 Wochen

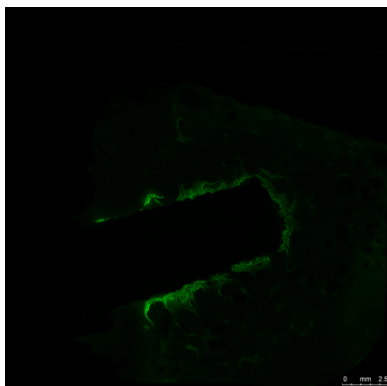


Abb. 36: Fluoreszenz (Calceingrün) Coating C, 2 Wochen

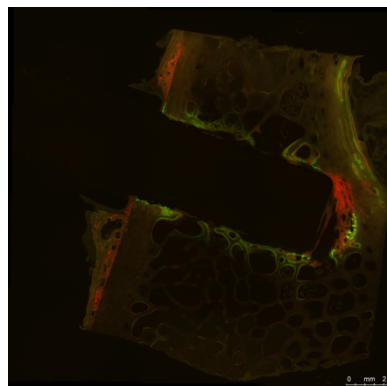


Abb. 37: Fluoreszenz (Calceingrün, Xylenol-Orange, Oxytetracyclin) Coating C, 12 Wochen

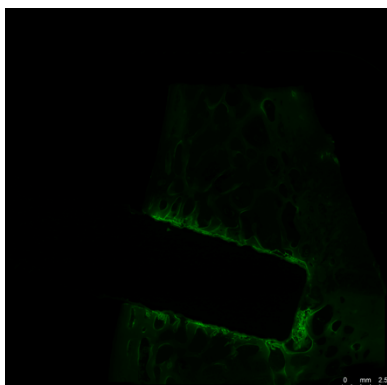


Abb. 38: Fluoreszenz (Calceingrün) Coating D, 2 Wochen

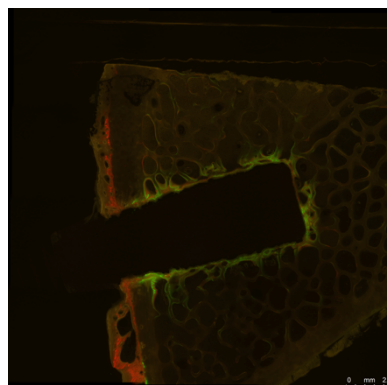


Abb. 39: Fluoreszenz (Calceingrün, Xylenol-Orange, Tetracyclin) Coating D, 12 Wochen

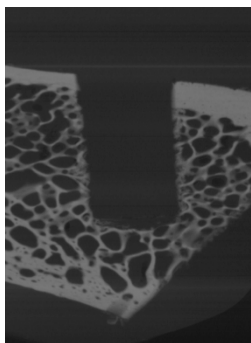


Abb. 40: Faxitron Aufnahme Referenz 1, 2 Wochen

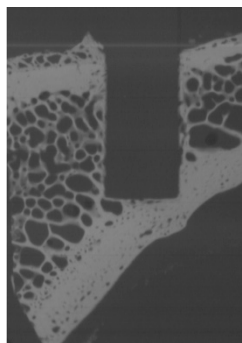


Abb. 41: Faxitron Aufnahme Referenz 1, 12 Wochen

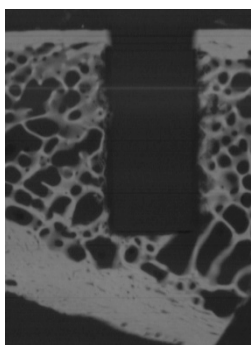


Abb. 42: Faxitron Aufnahme Referenz 2, 2 Wochen

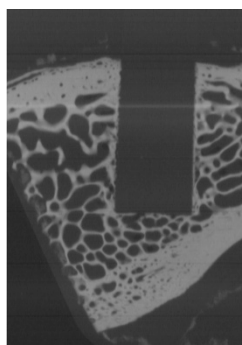


Abb. 43: Faxitron Aufnahme Referenz 2, 12 Wochen

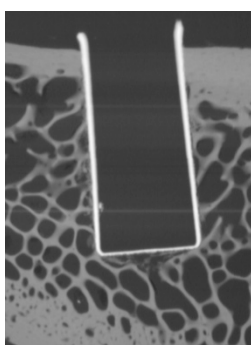


Abb. 44: Faxitron Aufnahme Coating A, 2 Wochen

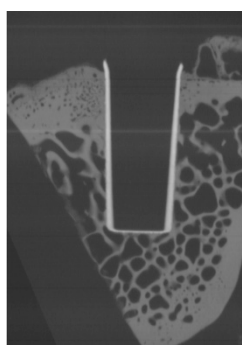


Abb. 45: Faxitron Aufnahme Coating A, 12 Wochen

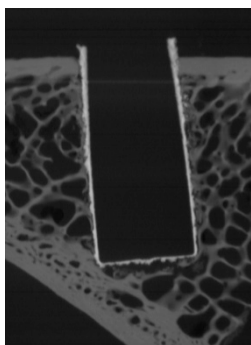


Abb. 46: Faxitron Aufnahme Coating B, 2 Wochen

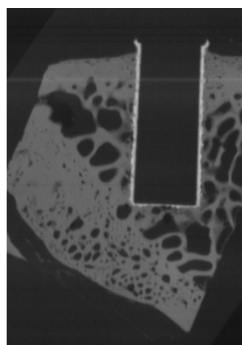


Abb. 47: Faxitron Aufnahme Coating B, 12 Wochen

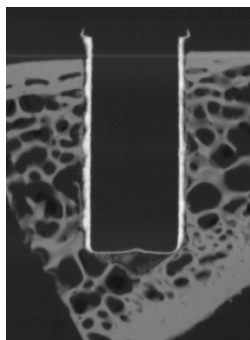


Abb. 48: Faxitron Aufnahme Coating D, 2 Wochen

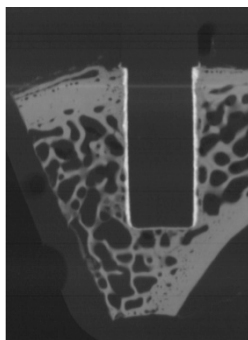


Abb. 49 Faxitron Aufnahme Coating D, 12 Wochen



Abb.50: Histomorphometrie, Implantatumgebung nach 2 Wochen (grün=neuer Knochen; pink=Knochenmark; blau=maturer Knochen)



Abb. 51: Histomorphometrie, Implantatinterface nach 12 Wochen (beige=Implantat; grün=neuer Knochen; pink=Knochenmark; blau=maturer Knochen)

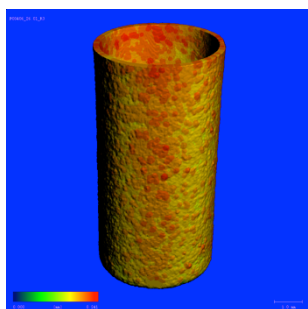


Abb. 52: μCT Aufnahme vom Coating A nach 2 Wochen, Darstellung des Knochens an der Implatatoberfläche

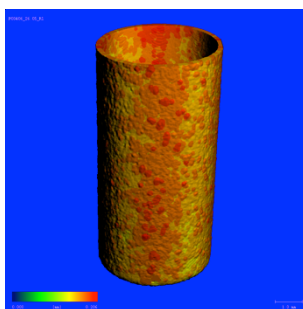


Abb. 53: μCT Aufnahme vom Coating A nach 12 Wochen, Darstellung des Knochens an der Implatatoberfläche

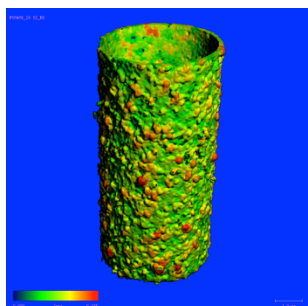


Abb. 54: μCT Aufnahme vom Coating B nach 2 Wochen, Darstellung des Knochens an der Implatatoberfläche

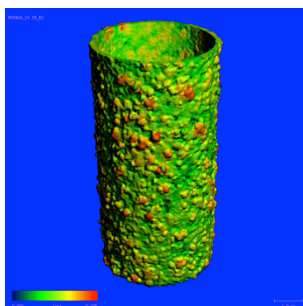


Abb. 55: μCT Aufnahme vom Coating B nach 12 Wochen, Darstellung des Knochens an der Implatatoberfläche

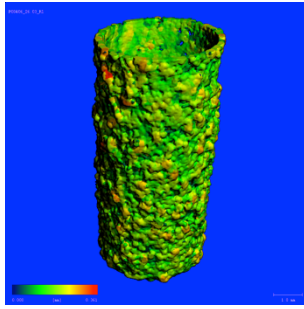


Abb. 56: μ CT Aufnahme vom Coating C nach 2 Wochen, Darstellung des Knochens an der Implantatoberfläche

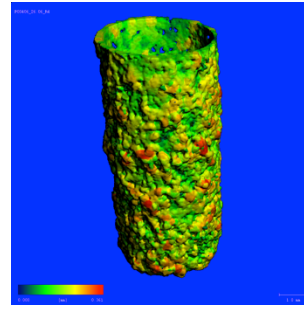


Abb. 57: μ CT Aufnahme vom Coating C nach 12 Wochen, Darstellung des Knochens an der Implantatoberfläche

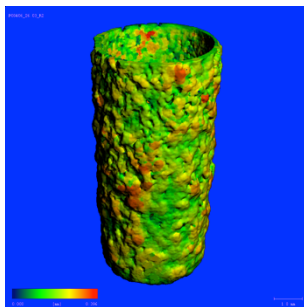


Abb. 58: μ CT Aufnahme vom Coating D nach 2 Wochen, Darstellung des Knochens an der Implantatoberfläche

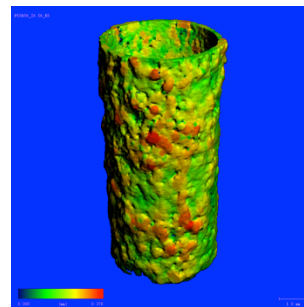
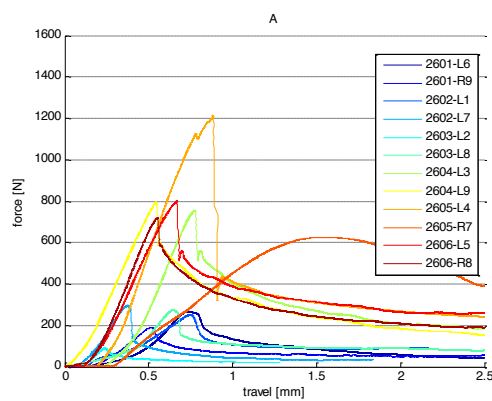
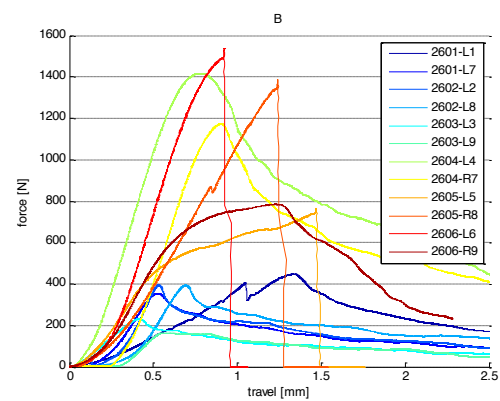


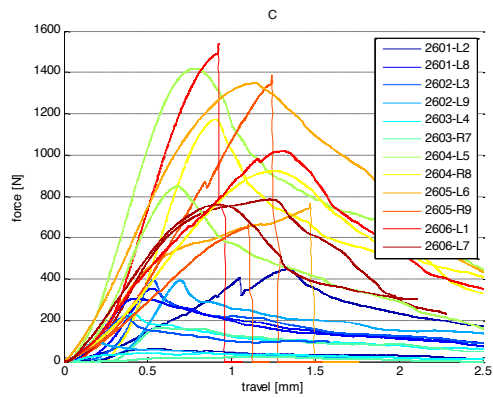
Abb. 59: μ CT Aufnahme vom Coating D nach 12 Wochen, Darstellung des Knochens an der Implantatoberfläche



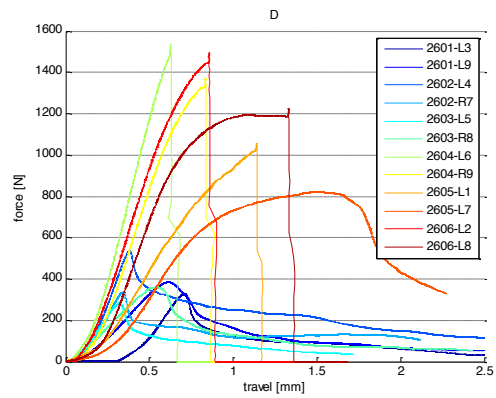
Grafik 1: Pull Out Werte Coating A [N]



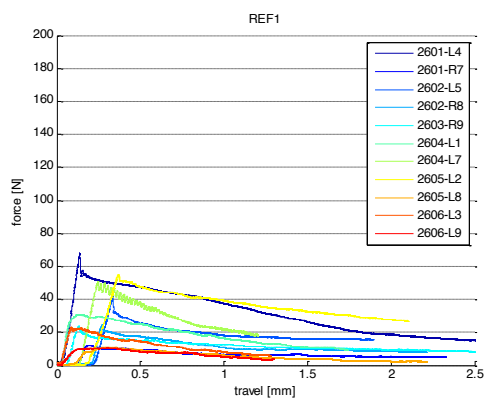
Grafik 2: Pull Out Werte Coating B [N]



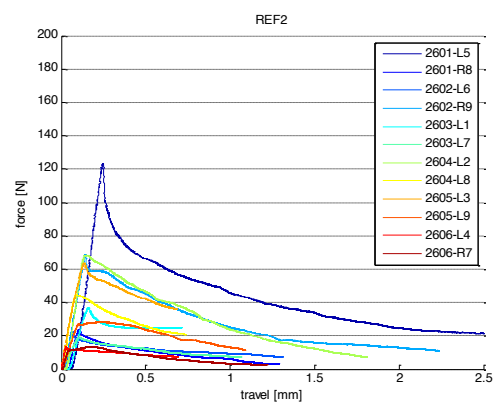
Grafik 3: Pull Out Werte Coating C [N]



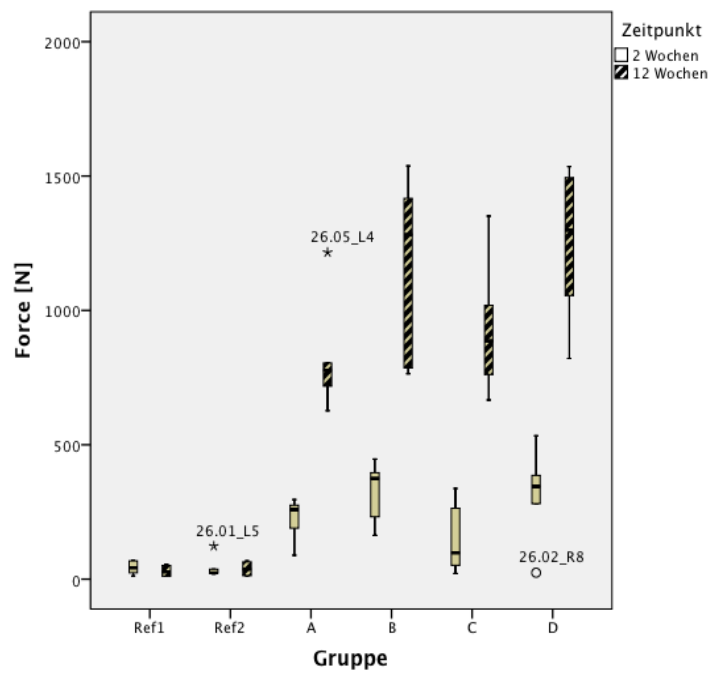
Grafik 4: Pull Out Werte Coating D [N]



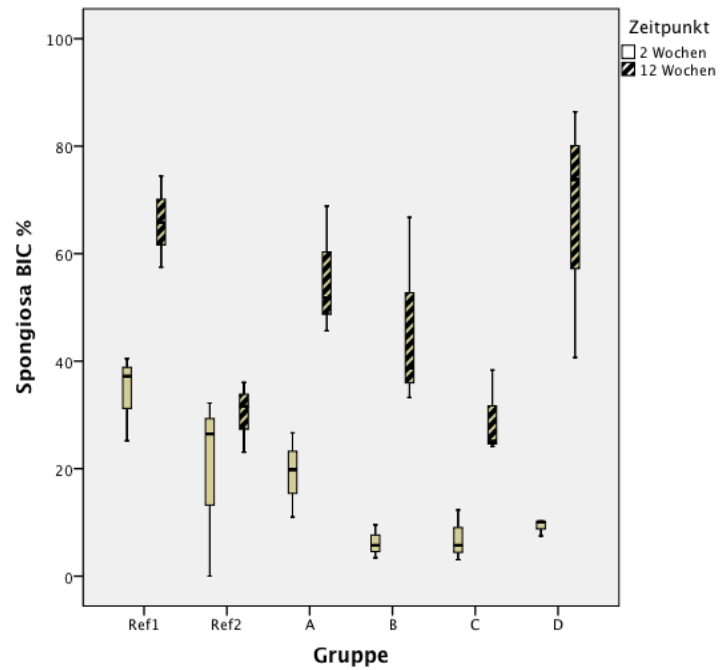
Grafik 5: Pull Out Werte Referenz 1 [N]



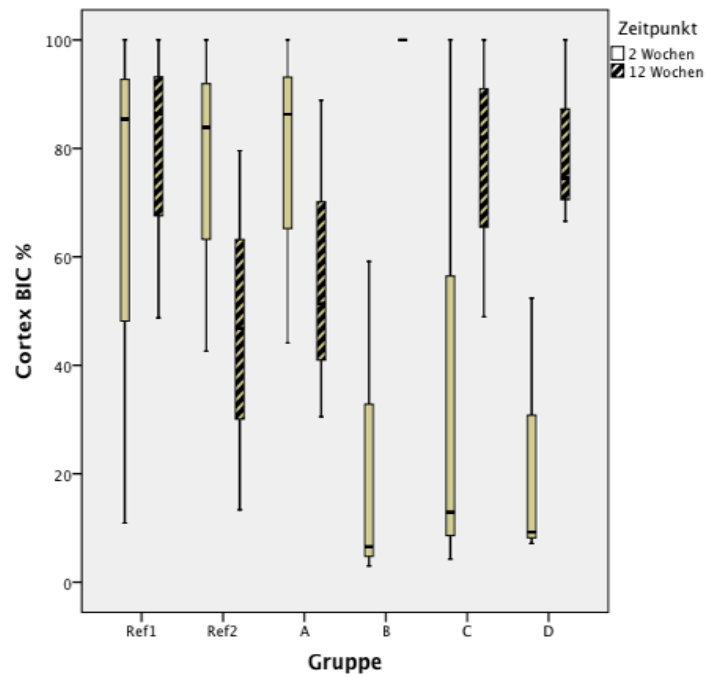
Grafik 6: Pull Out Werte Referenz 2 [N]



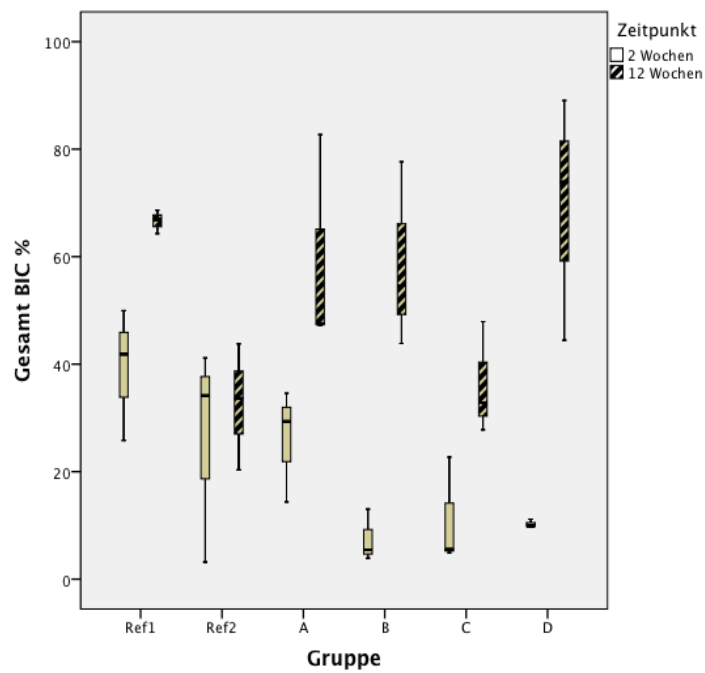
Grafik 7: Pull-Out-Test Werte der Implantate, 2 und 12 Wochen



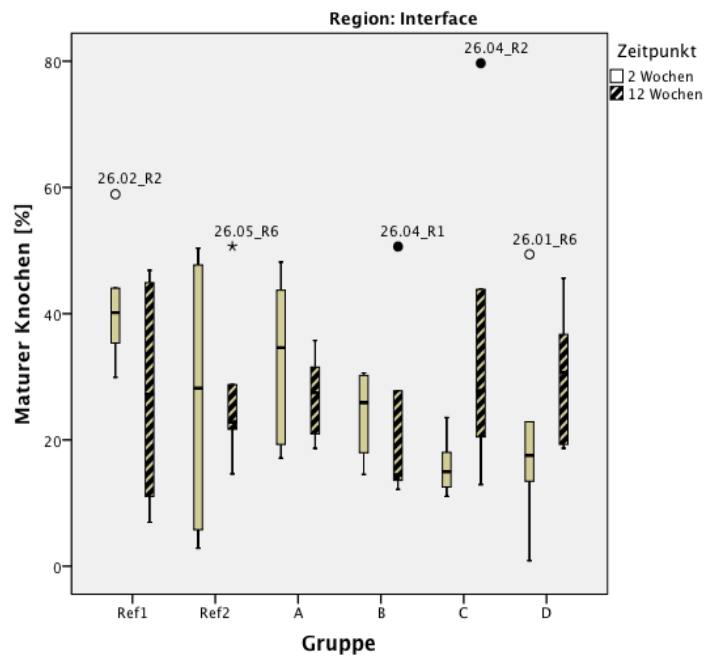
Grafik 8: Boxplot von BIC der Spongiosa, 2 und 12 Wochen



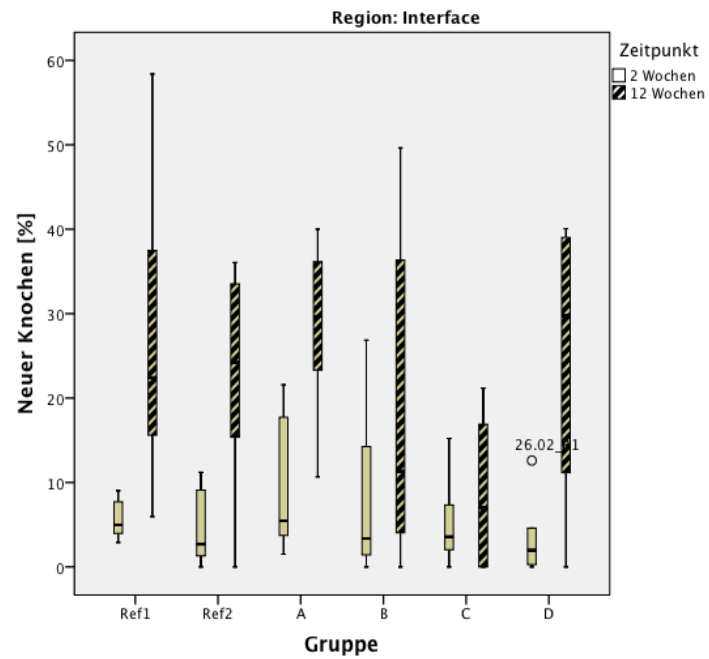
Grafik 9: Boxplot von BIC der Kortex, 2 und 12 Wochen



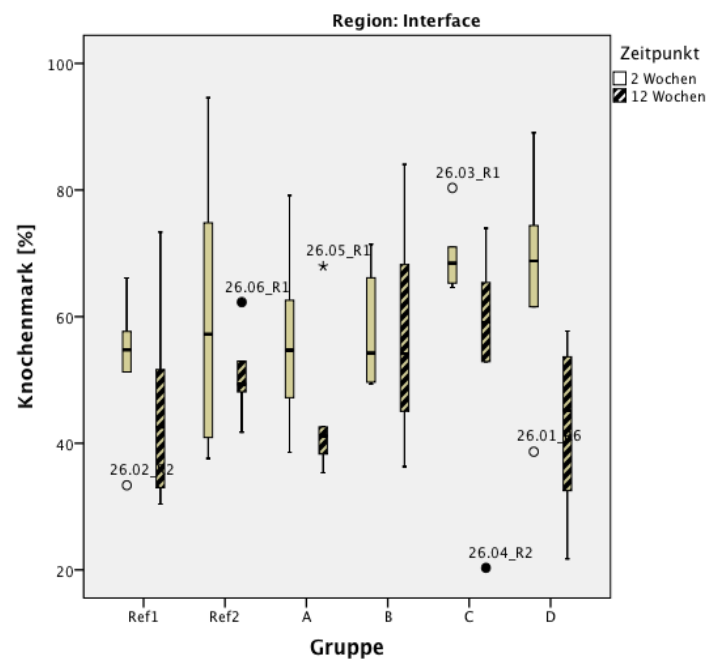
Grafik 10: Boxplot von BIC gesamt, 2 und 12 Wochen



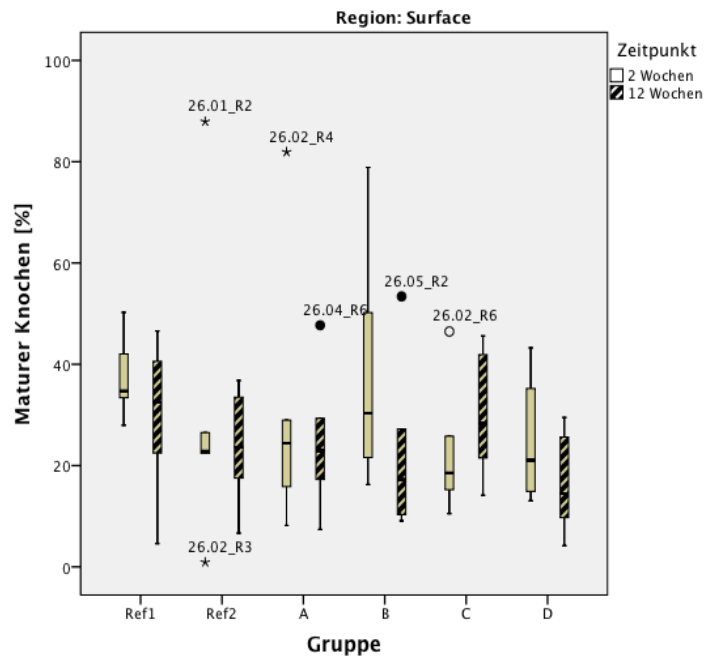
Grafik 11: Boxplot von der Histomorphometrie des muren Knochens am Interface, 2 und 12 Wochen



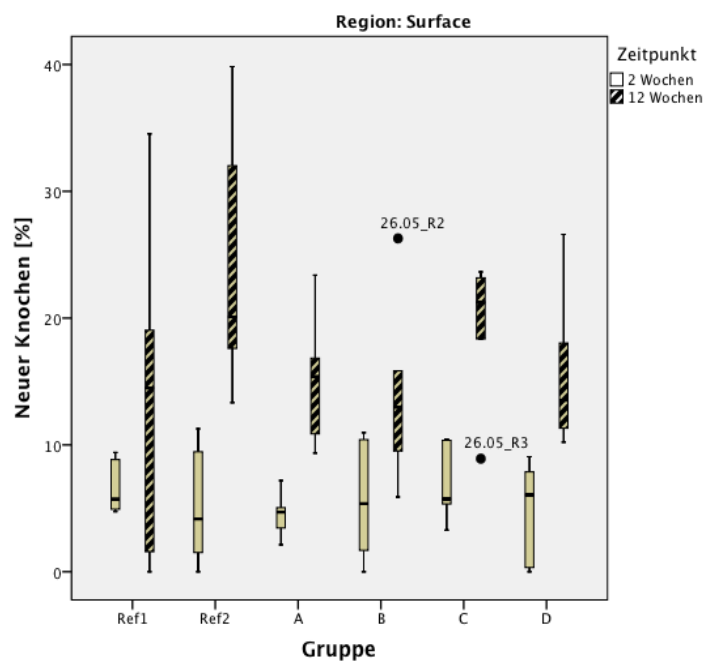
Grafik 12: Boxplot von der Histomorphometrie des neuen Knochens am Interface, 2 und 12 Wochen



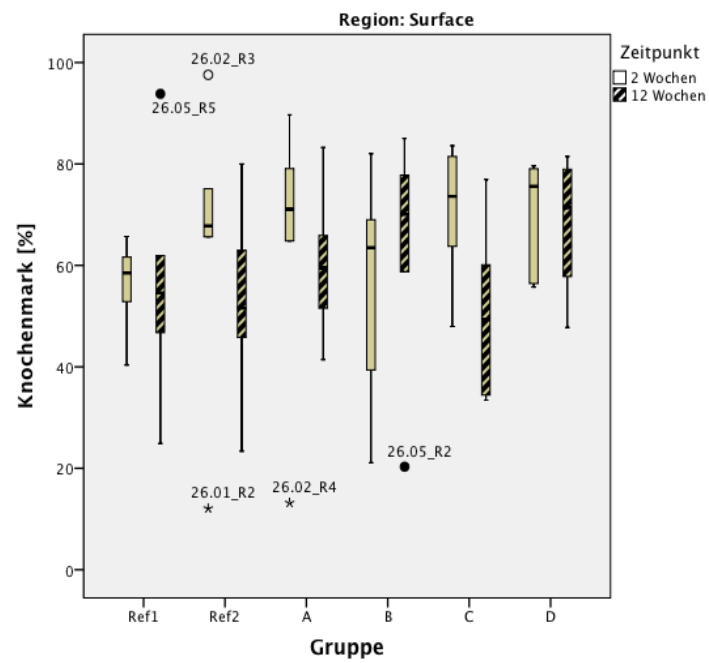
Grafik 13: Boxplot von der Histomorphometrie des Knochenmarks am Interface, 2 und 12 Wochen



Grafik14: Boxplot von der Histomorphometrie des maturen Knochens in der Umgebung, 2 und 12 Wochen



Grafik15: Boxplot von der Histomorphometrie des neuen Knochens in der Umgebung, 2 und 12 Wochen



Grafik 16: Boxplot von der Histomorphometrie des Knochenmark in der Umgebung, 2 und 12 Wochen

Danksagung

Meinem Doktorvater **Stefan Stübinger**, danke ich von Herzen für seine unermüdliche Geduld und Unterstützung. Stefan war immer für einen ansprechbar und hat es geschafft mich immer wider aufs Neue zu motivieren. Er war ein guter Lehrer, der mir die Wissenschaft näher gebracht hat und meine Eigenschaften gefördert hat.

Ganz besonders möchte ich **Prof. Brigitte von Rechenberg** danken, für zwei wundervolle Jahre in der MSRU. Für all das entgegengebrachte Vertrauen, die Geduld und Unterstützung. Für den außerordentlichen Führungsstil, der mich sicherlich für mein weiteres Leben geprägt und inspiriert hat.

Professor Hans Geyer, möchte ich für seine Bereitschaft, trotz der zeitlichen Ansprüche, als Korreferent zu fungieren recht herzlich danken.

Der **Firma Eurocoating** danke ich für das Vertrauen, ihre Produkte testen zu dürfen. Im besonderen bedanke ich bei meiner Ansprechpartnerin **Eleonora Preve**, welche immer ein offenes Ohr für uns hatte und uns tatkräftig unterstützte.

Karina Klein, ihr danke ich besonders denn ohne sie wäre meine Dissertation sicher nicht möglich gewesen. Sie hat mir in jedem Abschnitt mit Rat und Tat zur Seite gestanden. VIELEN DANK dafür!

Peter Kronen danke ich für den letzten Feinschliff meiner Dissertation und für die schöne und lustige Zusammenarbeit, von der ich hoffe, dass sie es auch in Zukunft sein wird.

Für eine unglaublich und unvergessliche Zeit an der MSRU, möchte ich mich bei allen Doktoranden der letzten zwei Jahre (**Maren Stempel-Estelmann, Mario Benn, Valentin Reichle, Nadja Saddedine, Ramon Bucher, Sophie Schöberl, Jolanta Plihal, Michael Künzler, Ansgar Soleki, Svende Pfundstein**) ganz, ganz herzlich danken.

Ein grosser Dank geht auch an **Käthi Kämpf**, die mich nicht nur im eigenen Projekt tatkräftig unterstützt hat. Sie hatte immer ein offenes Ohr und war mir in allem Organisatorischen, wie in allen menschlichen Belangen eine Stütze.

Dem restlichen Laborteam (**Ladina Ferguson, Kati Zylinski, Sabina Wunderlin**) danke ich ebenso für die Geduld immer wieder neue Doktoranden einzuarbeiten und uns mit Ideen beiseite zu stehen.

Der Familie Knüsel, danke ich für die gute Zusammenarbeit und für die immer freundliche Art mit der sie uns seit Jahren beiseite stehen.

Dem Tierspital, im besonderen der Rinderklinik, danke ich für die Bereitstellung der Räume und deren Hilfsbereitschaft. Im Besonderen möchte ich **Michael Bless** für seine immer fröhliche Art danken und für die große Hilfe im OP und drum herum. Den Fahrern **Alois, Martin und Markus** ebenso wie den Schlachtern **Paul** und **Peter** danke ich für ihren unermüdlichen Einsatz für die MSRU.

Lebenslauf

Name: Anika Meike Drechsler

Geburtsdatum: 08.11.1982

Geburtsort: Überlingen

Nationalität: Deutsch

2000-2003 Justus von Liebig Gymnasium, Überlingen, DE

2004-2005 Studium der Pharmazie, Universität Braunschweig,
Braunschweig, DE

2006-2012 Studium der Tiermedizin, Justus von Liebig Universität
Giessen, DE

März 2012 Erhalt der Approbation

März-July

2012 Assistentin an der Pferdeklinik Sudenhof, Hagen, DE

August 2012-

April 2015 Doktorandin an der Musculoskeletal Research Unit (MSRU)
der Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich, CH
